



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-92595

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 27 de Agosto de 2008

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-092595-00000-0000

Fecha: 2008-09-03 16:44:06

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 176

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000147

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Kwangho LEE; 2) Jennifer LEEDS

Dirección: 1) 3 Watson Road, Lexington, Massachusetts 02421 E.U.A.;

2) 6 Gorham Street, Arlington, Massachusetts 02474 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: 1) Coreano 2) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/063167

Fecha

Marzo 2, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/106670

Fecha

Septiembre 20, 2007

6

Título (54) COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, C07D 403/12

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 3, 2006

(31) Número de Solicitud

60/779,377

9

Comprobante de pago No. 08-63,910

Fecha Agosto 12 de 2008

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒Poderes, si fuere el caso. *Adjunto copia simple ver Expediente No. 07-026.397.*☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 63,910
FECHA : AGOSTO 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-092595- -00000-0000

Fecha: 2008-09-03 16:44:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81234064	11/08/2008	2,571,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

CON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA RE
Licencia 876 1993

6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

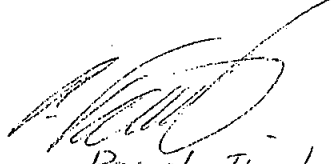
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonico


Pascal Traub

6

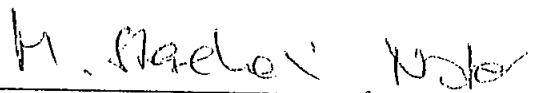
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)


Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

a

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified *10. AUG. 2000*

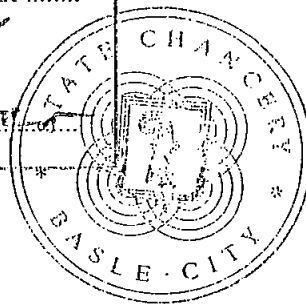
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *1049/18079*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Kwangho Lee Residente en: 3 Watson Road
Lexington, Massachussets 02421

Jennifer A. Leeds Residente en: 6 Gorham Street
Arlington, Massachussets 02474

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPUESTOS DE N-FORMYL HYDROXYAMINE

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20__ y de acuerdo con la Solicitud número _____* y/o archivada bajo el número RO/EP el **2 de Marzo de 2007**, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional número **PCT/US07/63167*** (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el **3 de Marzo de 2006** y de acuerdo con la solicitud numero 60/779,377, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de

continuaciones de divisiones), (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

Ejecutado el 23 de Abril de 2007.

Jennifer A. Leeds, (firma ilegible) L.S.

Reconocimiento

Commonwealth de Massachussets)) S.S.:
Condado se Middlesex)

El día 23 de Abril del 2007, se presento ante mi personalmente **Jennifer A. Leeds** demostrando ante mi ser la misma persona descrita aquí y de ser quien ejecuto este documento y reconoce haberlo hecho por su propia voluntad con el propósito aquí descrito.

Sellado.

Firma ilegible
Notario Público.

SOLO PARA COPIA CERTIFICADA

Yo, el firmante, Dr. Matthias Staehelin, Notario Legal Civil por este medio certifico que el documento adjunto es una copia fiel y auténtica del documento original.

BASILEA (SUIZA), este 8 de Agosto de 2008.

Dr. M. Staehelin
Notario.

Leg. Prot. 1628/2008

14

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. Stachelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL DE 2008
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 7.076/M902
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Heidi Fisher

(joint)

Patent Case 50069-US-NP

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

Kwangho Lee	residing at	3 Watson Road Lexington, Massachusetts 02421
Jennifer A. Leeds	residing at	6 Gorham Street Arlington, Massachusetts 02474

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

N-FORMYL HYDROXYAMINE COMPOUNDS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20__ and accorded Application Number _____ * and/or filed in the RO/US on **March 2, 2007** and accorded **International Patent Application Number PCT/US07/63167***, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **March 3, 2006** and accorded **Application Number 60/779,377**, (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

(joint)

Patent Case 50069-US-NP

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

Executed this 23 day of April, 2007.

Kwangho Lee L.S.
Kwangho Lee

ACKNOWLEDGEMENT

Commonwealth of Massachusetts)

County of Middlesex) s.s.:

On this 23 day of April, 2007, personally appeared before me **Kwangho Lee** to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Eyalith S. S. S.
Notary Public

17

(joint)

Executed this 23 day of April, 2007.

Jennifer A. Leeds L.S.
Jennifer A. Leeds

ACKNOWLEDGEMENT

Commonwealth of Massachusetts)

County of Norfolk) s.s.:

On this 23 day of April, 2007, personally appeared before me Jennifer A. Leeds to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Elizabeth Surry
Notary Public

18

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

BASEL (SWITZERLAND), this 8th (eight) day of August 2008 (twothousandandeight)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg. Prot. 1628/2008

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 11. Aug. 2008

5. in Basel (Bâle)

6. on

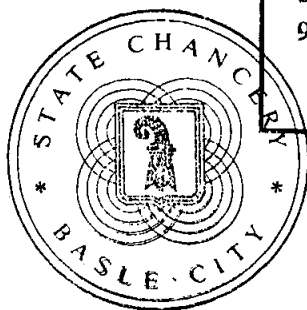
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 7026/m'902

9. Seal /stamp:

10. Signature:

Fischer
Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 September 2007 (20.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/106670 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:

PCT/US2007/063167

(22) International Filing Date: 2 March 2007 (02.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/779,377

3 March 2006 (03.03.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056_Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GmbH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LEE, Kwangho** [KR/US]; 3 Watson Road, Lexington, Massachusetts 02421 (US). **LEEDS, Jennifer** [US/US]; 6 Gorham Street, Arlington, Massachusetts 02474 (US).

(74) Agent: **BAUTISTA, Regina, S.**; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **N-FORMYL HYDROXYLAMINE COMPOUNDS**

(57) Abstract: Novel N-formyl hydroxylamine compounds and their derivatives are disclosed. These N-formyl hydroxylamine compounds inhibit peptidyl deformylase (PDI⁺), an enzyme present in prokaryotes. The compounds are useful as antimicrobials and antibiotics. The compounds of the invention display selective inhibition of peptidyl deformylase versus other metalloproteinases such as MMPs. Methods of preparation and use of the compounds are also disclosed.



WO 2007/106670 A2

N-FORMYL HYDROXYLAMINE COMPOUNDS

This invention is directed to novel N-formyl hydroxylamine compounds, to the uses of these compounds in various medicinal applications, including treating disorders amenable to treatment by peptidyl deformylase inhibitors such as treatment of bacterial infections, and to pharmaceutical compositions comprising these compounds.

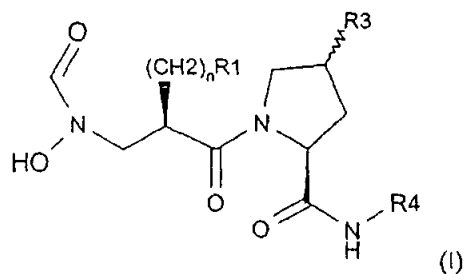
Treatment of microbial infection in host organisms requires an effective means to kill the microbe while doing as little harm to the host as possible. Accordingly, agents which target characteristics unique to a pathology-causing microorganism are desirable for treatment.

Peptide deformylase is a metallopeptidase found in prokaryotic organisms such as bacteria. Protein synthesis in prokaryotic organisms begins with N-formyl methionine (fMet). After initiation of protein synthesis, the formyl group is removed by the enzyme peptide deformylase (PDF); this activity is essential for maturation of proteins.

Metalloproteinases are critical to many aspects of normal metabolism. Disorders involving metalloproteinases have been implicated in several diseases such as cancer, arthritis, and autoimmune diseases. Because of the importance of MMPs in normal physiological processes, it would be preferable to develop agents that inhibit PDF while avoiding significant inhibition of MMPs. Alternatively, PDF inhibitors which also inhibit MMPs may be of use where the therapeutic benefits of inhibiting PDF outweigh the risk of side effects from MMP inhibition.

Research on inhibitors of PDF is much less extensive than that for inhibitors of MMPs. N-formyl hydroxylamine derivatives are described in International Patent Application WO 99/39704 and WO 02/102790. In view of the importance of identifying new antibiotics to treat bacteria resistant to existing antibiotics, it is desirable to develop novel inhibitors of PDF for evaluation and use as antibacterial and antimicrobial agents. The present invention fulfills this need.

In particular, the present invention provides an N-formyl hydroxylamine derivatives referred to herein collectively as "compounds of the invention"), a salt thereof or a prodrug thereof, e.g. a compound of formula (I):



wherein R_1 is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl;

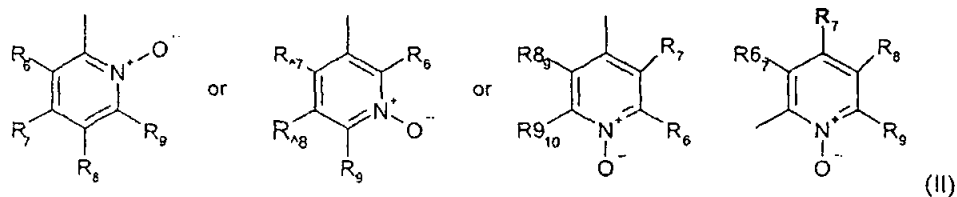
R_3 is hydrogen, halogen, or alkoxy; and

R_4 is aryl, or heteroaryl; or

n is 0 to 3

a salt thereof or a prodrug thereof.

In one aspect, R_4 is a heteroaryl of formula (II)



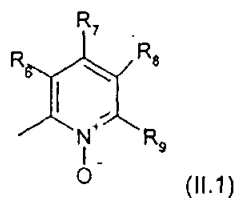
wherein each of R_6 , R_7 , R_8 and R_9 independently is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, phenyl, halogen, hydroxy or alkoxy,

e.g. wherein

- a.) R_6 and R_8 are hydrogen, R_9 is hydrogen or alkyl and R_7 is alkyl, substituted alkyl or phenyl;
- b.) R_6 , R_7 and R_8 are hydrogen and R_9 is halogen, alkyl or substituted alkyl
- c.) R_7 , R_8 and R_9 are hydrogen and R_6 is hydroxyl.

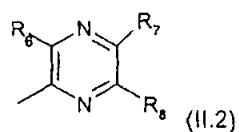
In a particularly useful aspect, the heteroaryl is of the formula (II.1)

22



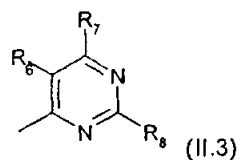
wherein R₆, R₇ and R₉ are as defined above for formula (II) and R₈ is halogen, e.g. fluoro .

In yet another aspect, R₄ is of formula (II.2)



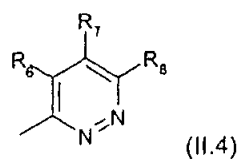
wherein R₆, R₇ and R₈ are as defined above for formula (II) above

In still another aspect, R₄ is of formula (II.3)



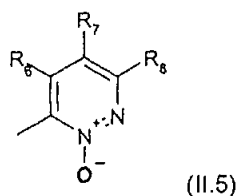
wherein R₆, R₇ and R₈ are as defined above for formula (II)

In still another aspect, R₄ is of formula (II.4)



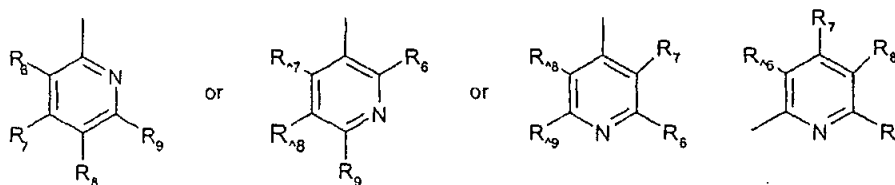
wherein R₆, R₇ and R₈ are as defined above for formula (II)

In still another aspect, R₄ is of formula (II.5)



wherein R_6 , R_7 and R_8 are as defined above for formula (II)

In another aspect, R_4 is a heteroaryl of formula (III)



d.) wherein R_6 , R_7 , R_8 and R_9 are as defined above in formula (II).

Unless otherwise stated, the following terms as used in the specification have the following meaning.

The term "cycloalkane" or "cycloalkyl" contains from 3- to 7-ring carbon atoms, and is, preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

The term "aliphatic group" refers to saturated or unsaturated aliphatic groups, such as alkyl, alkenyl or alkynyl, cycloalkyl or substituted alkyl including straight-chain, branched-chain and cyclic groups having from 1-10 carbon atoms. The term "alkyl" or "alk", whenever it occurs, is a saturated straight chain or branched aliphatic group of 1-10 carbon atoms or a cycloalkyl of 3-10 carbon atoms, more preferably, alkyl groups are C_1 - C_7 alkyl, particularly, C_1 - C_4 alkyl. Examples of "alkyl" or "alk" include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, neopentyl, *n*-hexyl or *n*-heptyl, cyclopropyl and, especially, *n*-butyl.

The term "substituted alkyl" refers to an alkyl group that is substituted with one or more substituents preferably 1 to 3 substituents including, but not limited to substituents such as halogen, lower alkoxy, hydroxy, mercapto, carboxy, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and the like.

Examples of substituted alkyl groups include, but are not limited to, -CF₃, -CF₂-CF₃, hydroxymethyl, 1- or 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 1- or 2-ethoxyethyl, carboxymethyl, 1- or 2-carboxyethyl, and the like.

The term "aryl" or "Ar" refers to an aromatic carbocyclic group of 6 to 14 carbon atoms having a single ring (including, but not limited to, groups such as phenyl) or multiple condensed rings (including, but not limited to, groups such as naphthyl or anthryl), and is especially phenyl.

The term "heteroaryl" or "HetAr" refers to a 4- to 7-membered, monocyclic aromatic heterocycle or a bicycle that is composed of a 4- to 7-membered, monocyclic aromatic heterocycle and a fused-on benzene ring. The heteroaryl has at least one hetero atom, preferably at least two heteroatoms including, but not limited to, heteroatoms such as N, O and S, within the ring. A preferred heteroaryl moiety is a 6 membered, monocyclic heterocycle having 2, 3 or 4 nitrogen heteroatoms in the ring. Examples of heteroaryl groups are pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridazinyl N-oxide or benzodioxolanyl, triazine or tetrazines.

The aryl or heteroaryl may be unsubstituted or substituted by one or more substituents including, but not limited to C₁₋₇ alkyl, particularly C₁₋₄ alkyl such as methyl, hydroxy, alkoxy, acyl, acyloxy, SCN, cyano, nitro, thioalkoxy, phenyl, heteroalkylaryl, alkylsulfonyl, halogen, and formyl.

The term "heteroalkyl" refers to saturated or unsaturated C₁₋₈ alkyl as defined above, and especially C₁₋₄ heteroalkyl which contain one or more heteroatoms, as part of the main, branched, or cyclic chains in the group. Heteroatoms may independently be selected from the group consisting of -NR- where R is hydrogen or alkyl, -S-, -O-, and -P-; preferably -NR- where R is hydrogen or alkyl, and/or -O-. Heteroalkyl groups may be attached to the remainder of the molecule either at a heteroatom (if a valence is available) or at a carbon atom. Examples of heteroalkyl groups include, but are not limited to, groups such as -O-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -S-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-S-CH₃, and -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-.

The heteroalkyl group may be unsubstituted or substituted with one or more substituents, preferably one to three substituents, including but not limited to, alkyl, halogen, alkoxy, hydroxyl, mercapto, carboxy, and especially phenyl. The heteroatom(s) as well as the

29

carbon atoms of the group may be substituted. The heteroatom(s) may also be in oxidized form.

The term "alkoxy" as used herein refers to a C₁₋₁₀ alkyl linked to an oxygen atom, or preferably C₁₋₇ alkoxy, more preferably C₁₋₄ alkoxy. Examples of alkoxy groups include, but are not limited to, groups such as methoxy, ethoxy, n-butoxy, *tert*-butoxy, and allyloxy.

The term "halogen" or "halo" as used herein refer to chlorine, bromine, fluorine, iodine, and is especially fluorine.

"Protecting group" refers to a chemical group that exhibits the following characteristics: 1) reacts selectively with the desired functionality in good yield to give a protected substrate that is stable to the projected reactions for which protection is desired; 2) is selectively removable from the protected substrate to yield the desired functionality; and 3) is removable in good yield by reagents compatible with the other functional group(s) present or generated in such projected reactions. Examples of suitable protecting groups may be found in Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1991). Preferred amino protecting groups include, but are not limited to, benzyloxycarbonyl (CBz), *t*-butyl-oxycarbonyl (Boc), *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS), 9-fluorenylmethyl-oxycarbonyl (Fmoc), or suitable photolabile protecting groups such as 6-nitroveratryloxy carbonyl (Nvoc), nitropiperonyl, pyrenylmethoxycarbonyl, nitrobenzyl, dimethyl dimethoxybenzyl, 5-bromo-7-nitroindolyl, and the like. Preferred hydroxy protecting groups include Fmoc, TBDMS, photolabile protecting groups (such as nitroveratryl oxymethyl ether (Nvom)), Mom (methoxy methyl ether), and Mem (methoxy ethoxy methyl ether). Particularly preferred protecting groups include NPEOC (4-nitrophenethyloxycarbonyl) and NPEOM (4-nitrophenethyloxy-methyloxycarbonyl).

It will be appreciated that the compounds of formula (I) may exist in the form of optical isomers, racemates or diastereoisomers. For example, a compound of formula (I) wherein R₃ may be in the R- or S- configuration. It is to be understood that the present invention embraces all enantiomers and their mixtures. Similar considerations apply in relation to starting materials exhibiting asymmetric carbon atoms as mentioned.

The compounds of the invention may exist in the form of solid crystalline salts. Preferably the crystalline salts are metal salts, preferably of divalent metals, although for

some compounds it is possible to form crystalline solids by using monovalent counter ions, such as Na. The counter ion is preferably Mg, Ca or Zn.

The compounds of the invention may typically be in the form of a hydrate or a mixed solvate/hydrate. Typically, the crystalline salt of the invention contains about 2 to 8 waters of hydration, more typically about 2 to 6 waters of hydration, and even more typically about 2 to 4 waters of hydration. Thus, the crystalline salt of the invention typically comprises greater than 2% water, more typically about 4 to about 12% water and even more typically about 8 to about 9% water. Solvates may be of one or more organic solvents, such as lower alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, butanol or mixtures thereof.

The compounds of the invention, e.g. the compounds of formula (I), may exist in free form or in salt form, e.g. in form of a pharmaceutically acceptable salt. A "pharmaceutically acceptable salt" of a compound means a physiologically and pharmaceutically acceptable salt that possesses the desired pharmacological activity of the parent compound and does not impart undesired toxicological effects. Such salts include:

- (1) acid addition salts, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like; or formed with organic acids such as acetic acid, propionic acid, hexanoic acid, cyclopentanepropionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, lactic acid, malonic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 1,2-ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, 4-chlorobenzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 4-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, 3-phenylpropionic acid, trimethylacetic acid, tertiary butylacetic acid, lauryl sulfuric acid, gluconic acid, glutamic acid, hydroxynaphthoic acid, salicylic acid, stearic acid, muconic acid, and the like; or
- (2) salts formed when an acidic proton present in the parent compound either is replaced by a metal ion, e.g. an alkali metal ion, an alkaline earth ion, or an aluminum ion; or

coordinates with an organic base such as ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine, and the like.

A compound of the invention, e.g. the compounds of formula (I), may act as a pro-drug. "Prodrug" means any compound which releases an active parent drug according to formula (I) *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of formula (I) are prepared by modifying functional groups present in the compound of formula (I) in such a way that the modifications may be cleaved *in vivo* to release the parent compound. Prodrugs include compounds of formula (I) wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded to any group that may be cleaved *in vivo* to regenerate the free hydroxyl, amino, or sulfhydryl group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to esters (e.g. acetate, formate, and benzoate derivatives), carbamates (e.g. N, N-dimethylamino-carbonyl) of hydroxy functional groups in compounds of formula (I), and the like.

In the compounds of formula (I), the following significances are preferred individually or in any sub-combination:

1. R₄ is a heteroaryl of formula of (II.1) wherein R₆, R₇ and R₉ are hydrogen and R₈ is fluoro, R₆, R₇ and R₉ are hydrogen and R₈ is methyl or trifluoromethyl; or R₆, R₇ and R₉ are hydrogen and R₈ is fluoro; or R₆, R₈ and R₉ are hydrogen and R₇ is ethyl or methoxy; or R₇, R₈ and R₉ are hydrogen and R₆ is hydroxy; or R₇ and R₈ are hydrogen, R₆ is methoxy and R₉ is methyl; or R₄ is a heteroaryl of formula (II.2) wherein R₆, R₇ and R₈ are hydrogen, or R₄ is a heteroaryl of formula (II.3) wherein R₆, R₇ and R₈ are hydrogen, or R₄ is a heteroaryl of formula (II.4) wherein R₆, R₇ and R₈ are hydrogen or R₄ is a heteroaryl of formula (II.5) wherein R₆, R₇ and R₈ are hydrogen.
2. R₁ is alkyl, preferably n-butyl or cycloalkyl, preferably C₃₋₇ cycloalkyl such as cyclohexyl, cyclopropyl, or cyclopentyl
4. R₃ is halogen, preferably fluoro;

Utility

The compounds of the present invention can be used for the treatment or prevention of infectious disorders caused by a variety of bacterial or prokaryotic organisms. Examples include, but are not limited to, Gram positive and Gram negative aerobic and anaerobic bacteria, including *Staphylococci*, e.g., *S. aureus* and *S. epidermidis*; *Enterococci*, e.g., *E. faecalis* and *E. faecium*; *Streptococci*, e.g., *S. pneumoniae*; *Haemophilus*, e.g., *H. influenza*;

Moraxella, e.g., *M. catarrhalis*; and *Escherichia*, e.g., *E. coli*. Other examples include *Mycobacteria*, e.g., *M. tuberculosis*; intercellular microbes, e.g., *Chlamydia* and *Rickettsiae*; and *Mycoplasma*, e.g., *M. pneumoniae*; and *Pseudomonas*, e.g., *P. aeruginosa*; *H. pylori*; and parasites, e.g., *Plasmodium falciparum*.

Compounds of the present invention preferably have substantial improvement in microbiological efficacy against either Gram positive or Gram negative bacteria. Specifically, the compounds of the present invention have significant improvement in their microbiological spectrum of activity by having improved inhibition of Gram negative and/or Gram positive bacteria such as *H. influenza* and *S. pneumoniae*. For example where, in one example, the average comparative index (ACI) is greater than 3 dilution steps for the improved inhibition of *H. influenza* and additionally shows an ACI of 0.4 dilution steps for the improved inhibition of *S. pneumoniae*. In another example, the ACI is 3 dilution steps for the improved inhibition of *S. pneumoniae* and additionally shows an ACI of 1.2 dilution steps for the improved inhibition of *H. influenza*.

The compounds of the invention also preferably have improved safety, toxicity and pharmacokinetic properties, e.g. a decrease or elimination of potential adverse events in human relative to prior art compounds.

In one aspect, compositions, for treating or preventing infectious disorders are provided, comprising a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof, as disclosed herein in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. In another embodiment, such compositions further include another therapeutic agent.

In another aspect, there is provided a dosage amount of a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof, as disclosed herein in an effective amount for the treatment, prevention or alleviation of a disorder, such as an infectious disorder. These compounds or derivatives thereof can be screened for activity against different microbial agents and appropriate dosages can be determined using methods available in the art.

The compounds of the invention can be used to treat a subject to treat, prevent, or reduce the severity of an infection. Subjects include animals, plants, blood products, cultures and surfaces such as those of medical or research equipment, such as glass,



needles, surgical equipment and tubing, and objects intended for temporary or permanent implantation into an organism. Preferred animals include mammals, e.g., mice, rats, cats, dogs, cows, sheep, pigs, horses, swine, primates, such as rhesus monkeys, chimpanzees, gorillas, and most preferably humans. Treating a subject includes, but is not limited to, preventing, reducing, or eliminating the clinical symptoms caused by an infection of a subject by a microorganism; preventing, reducing, or eliminating an infection of a subject by a microorganism; or preventing, reducing, or eliminating contamination of a subject by a microorganism. The microorganism involved is preferably a prokaryote, more preferably a bacterium.

In one aspect, methods of treating or preventing an infectious disorder in a subject, such as a human or other animal subject, that are responsive to inhibition of peptidyl deformylase are provided, by administering to the subject an effective peptidyl deformylase inhibiting amount of a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof. In one embodiment, the compound or its derivative is administered in a pharmaceutically acceptable form optionally in a pharmaceutically acceptable carrier. The compound of the invention, pharmaceutically acceptable salt thereof or prodrug thereof, can be administered alone or in combination with another therapeutic agent. Examples of such therapeutic agents include, but are not limited to, β -lactam, quinolone, macrolide, glycopeptide and oxazolidinone. As used herein, an "Infectious disorder" is any disorder characterized by the presence of a microbial infection, such as the presence of bacteria. Such infectious disorders include, for example, central nervous system infections, external ear infections, infections of the middle ear, such as acute otitis media, infections of the cranial sinuses, eye infections, infections of the oral cavity, such as infections of the teeth, gums and mucosa, upper respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, genitourinary infections, gastrointestinal infections, gynecological infections, septicemia, bone and joint infections, skin and skin structure infections, bacterial endocarditis, burns, antibacterial prophylaxis of surgery, antibacterial prophylaxis in immunosuppressed patients, such as patients receiving cancer chemotherapy, or organ transplant patients and chronic diseases caused by infectious organisms, e.g., arteriosclerosis. The compounds and compositions comprising the compounds can be administered by routes such as topically, locally or systemically. Systemic application includes any method of introducing the compound into the tissues of the body, e.g., intrathecal, epidural, intramuscular, transdermal, intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, sublingual, nasal, vaginal, rectal, and oral

administration. The specific dosage of antimicrobial to be administered, as well as the duration of treatment, can be adjusted as needed.

In another aspect of the present invention, methods are provided for inhibiting peptidyl deformylase. In one embodiment, the method comprises administering to a subject in need thereof an effective peptidyl deformylase inhibiting amount of a compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof. The terms "subject" and "effective peptidyl deformylase inhibiting amount" are as defined above.

In yet another aspect of the invention, there is also provided the use of a compound of the formula (I) as defined above, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of diseases mediated by peptidyl deformylase.

Administration and Pharmaceutical Composition

The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise a bioactive N-formyl hydroxylamine compound, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The compositions of the invention include those in a form adapted for oral, topical or parenteral use and can be used for the treatment of bacterial infection in a subject such as animals, preferably, mammals, more preferably, humans. The pharmaceutical compositions can further include another therapeutic agent as described below.

The antibiotic compounds, also referred to herein as antimicrobial compounds, according to the invention can be formulated for administration in any convenient way for use in human or veterinary medicine, by analogy with other antibiotics. Such methods are known in the art (see, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, Easton, PA: Mack Publishing Co.) and are not described in detail herein.

The composition can be formulated for administration by any route known in the art, such as subdermal, inhalation, oral, topical or parenteral. The compositions can be in any form known in the art, including but not limited to tablets, capsules, wafers, fast melts (without wafers), powders, granules, lozenges, creams or liquid preparations, such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions. The compounds can also be administered in liposomal, micellar or microemulsion formulations. The compounds can also be



administered as prodrugs, where the prodrug administered undergoes biotransformation in the treated mammal to a form which is biologically active.

The topical formulations of the present invention can be presented as, for instance, ointments, creams or lotions, solutions, salves, emulsions, plasters, eye ointments and eye or ear drops, impregnated dressings, transdermal patches, sprays and aerosols, and can contain appropriate conventional additives such as preservatives, solvents to assist drug penetration and emollients in ointments and creams.

The formulations can also contain compatible conventional carriers, such as cream or ointment bases and ethanol or oleyl alcohol for lotions. Such carriers can be present, for example, from about 1% up to about 99% of the formulation. For example, they can form up to about 80% of the formulation.

Tablets and capsules for oral administration can be in unit dose presentation form, and can contain conventional excipients such as binding agents, for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, or polyvinylpyrrolidone; fillers, for example, lactose, sugar, maize-starch, calcium phosphate, sorbitol or glycine; tableting lubricants, for example, magnesium stearate, talc, polyethylene glycol or silica; disintegrants, for example, potato starch; or acceptable wetting agents, such as sodium lauryl sulphate. The tablets can be coated according to methods well-known in standard pharmaceutical practice.

Oral liquid preparations can be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or can be presented as a dry product for reconstitution with water or another suitable vehicle before use. Such liquid preparations can contain conventional additives, such as suspending agents, for example, sorbitol, methyl cellulose, glucose syrup, gelatin, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example, lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; non-aqueous vehicles (which can include edible oils), for example, almond oil, oily esters such as glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example, methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid, and, if desired, conventional flavoring or coloring agents.

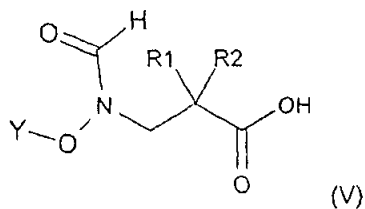
32

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilizing the compound and a sterile vehicle, water being preferred. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle or other suitable solvent. In preparing solutions, the compound can be dissolved in water for injection and filter sterilized before filling into a suitable vial or ampule and sealing. Advantageously, agents such as a local anesthetic preservative and buffering agents can be dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. The dry lyophilized powder is then sealed in the vial and an accompanying vial of water for injection can be supplied to reconstitute the liquid prior to use. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved and sterilization cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilized by exposure to ethylene oxide before suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

The compositions can contain, for example, from about 0.1% by weight to about 99% by weight, e.g., from about 10-60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. Where the compositions comprise dosage units, each unit will contain, for example, from about 1-1000 mg of the active ingredient. The dosage as employed for adult human treatment will range, for example, from about 1-3000 mg per day, for instance 1500 mg per day depending on the route and frequency of administration. Such a dosage corresponds to about 0.015-50 mg/kg per day. Suitably the dosage is, for example, from about 5-20 mg/kg per day.

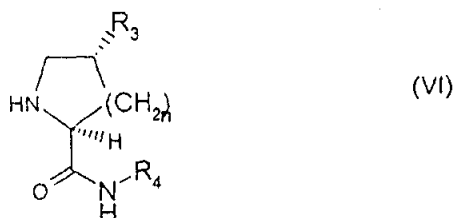
Representative pharmaceutical formulations containing a compound of formula (I) are described below.

The present invention also provides a process for preparing a compound of the invention, e.g. a compound of formula (I) which process comprises reacting a compound of formula (V)



33

wherein R_1 and R_2 are as defined above and Y is a hydroxy protecting group, or a functional derivative thereof, with a compound of formula (VI)

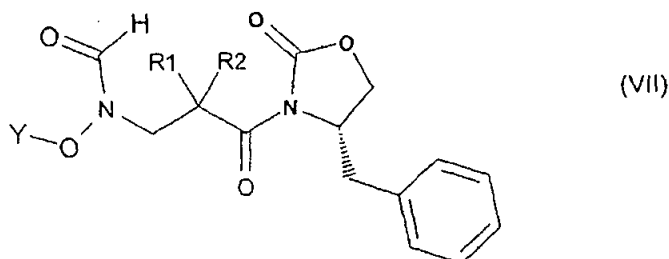


wherein R_3 and R_4 are as defined above, and n is equal to 1, and where required, converting the resulting compounds obtained in free form into salt forms or vice versa.

Functional derivatives of compounds of formula (V) include e.g. acid chloride, acid anhydride or an activated ester.

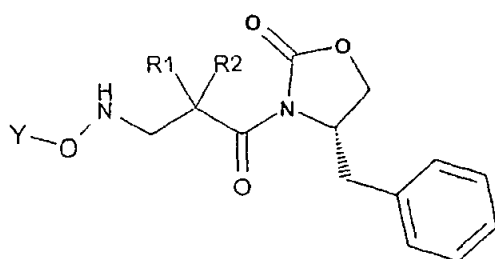
Above reactions may be carried out according to methods known in the art or as disclosed in the Examples below. The reaction may conveniently be carried out in the presence of a base and then followed by hydrogenation, preferably in the presence of a hydrogenation catalyst. Suitable bases include e.g. Hunig base (i.e. diisopropylethylamine) and inorganic bases such as sodium bicarbonate. The hydrogenation catalyst, preferably a palladium catalyst, e.g. palladium on carbon or palladium black, may then be added to the resulting product, e.g. after concentration and stirred under a hydrogen atmosphere e.g. for about 16 to about 24 hours. The palladium catalyst may be added preferably from about 5 mol% to about 10 mol% of the concentrated product.

Compounds of formula (V), used as starting materials, may be prepared e.g. by reacting a compound of formula (VII)

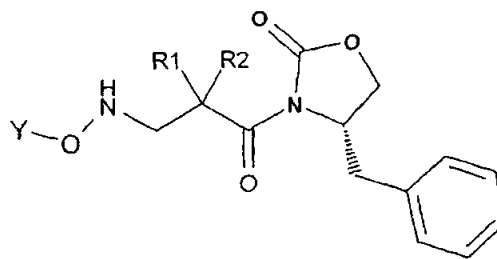


wherein R_1 , R_2 , and Y are as defined above, e.g. under mild basic conditions e.g. as known in the art. Typically, this reaction may be carried out by dissolving the compound of formula (VII) e.g. in a mixture of an inert solvent, such as THF, DMF, toluene, dioxane or CH_2Cl_2 , and water, and adding hydrogen peroxide and then an aqueous solution of the base in water to the cooled mixture. Examples of base include, e.g. sodium bicarbonate, lithium hydroxide, sodium hydroxide and the like. The base may be used preferably at from about 1.1 to about 1.5 equivalents to the compound of formula (VII).

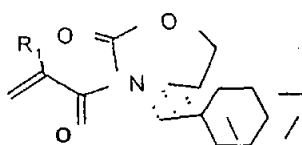
Compounds of formula (VII) may be produced e.g. by reacting a compound of formula (VIII) wherein R_1 , R_2 , and Y are as defined above, with formic acid as known in the art. The reaction may typically be carried out, e.g. at $0^\circ C$, by adding a solution of acetic anhydride in formic acid to a solution of a compound of formula (VIII) in formic acid.



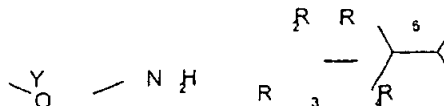
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

(XII)

39

Compounds of formula (VIII) may be prepared e.g. by reacting a compound of formula (IX) wherein R_1 , R_2 , and Y are as defined above, with a solution of *p*-toluenesulfonic acid in an inert organic solvent, and a solution of Na_2CO_3 , e.g. 1M, as known in the art.

Compounds of formula (IX) may be prepared e.g. by reacting a compound of formula (X) wherein R_1 is as defined above, with a hydroxy protected compound of formula (XI) wherein Y is aryl, alkyl, aralkyl or silyl, as known in the art.

The compound of formula (X) may be produced e.g. by reacting a compound of formula (XII) with pivaloyl chloride, wherein R_4 is as defined above, as known in the art.

Insofar as the production of starting materials is not particularly described, the compounds are known or may be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in the examples hereinafter.

All patents, patent applications and publications cited in this application are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual patent, patent application or publication were so individually denoted.

The following abbreviations are used:

AcOH, HOAc = acetic acid

Ac₂O = acetic anhydride

BOC, Boc = *t*-butyloxycarbonyl

DCM = dichloromethane

DIEA = diisopropylethylamine

DMF = dimethylformamide

DMSO = dimethylsulfoxide

Et = ethyl

EtOAc = ethyl acetate

Fmoc, Fmoc = 9-fluorenylmethyloxycarbonyl

HATU = O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

MCPBA = meta-chloroperoxy-benzoic acid

Me = methyl

MeOH = methanol

MMP = matrix metalloproteinase
NVOM = nitroveratryloxymethyl ether
p-TSA = p-toluenesulfonic acid
RT = room temperature
TFA = trifluoroacetic acid
tBu = t-butyl
THF = tetrahydrofuran
THP = 2-tetrahydropyranyl
TsOH or p-TSA = toluenesulfonic acid

GENERAL SYNTHETIC SCHEME

Compounds of this invention can be made by the methods depicted in the reaction schemes shown below.

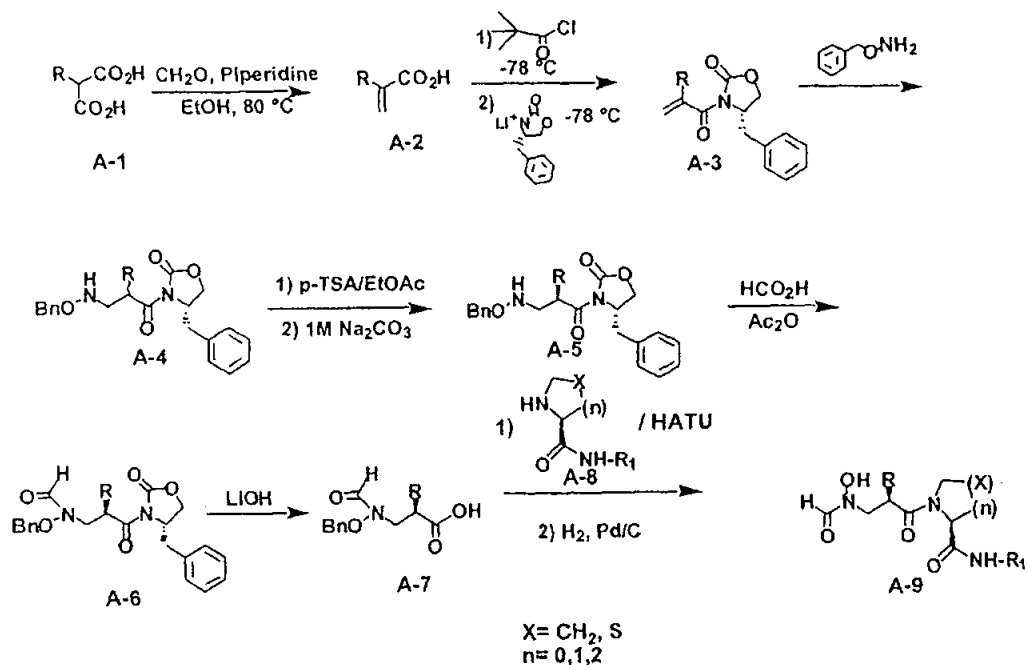
The starting materials and reagents used in preparing these compounds are either available from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemie, or Sigma (St. Louis, Missouri, USA) or are prepared by methods known to those skilled in the art following procedures set forth in references such as Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). These schemes are merely illustrative of some methods by which the compounds of this invention can be synthesized, and various modifications to these schemes can be made and will be suggested to one skilled in the art having referred to this disclosure.

The starting materials and the intermediates of the reaction may be isolated and purified if desired using conventional techniques, including but not limited to filtration, distillation, crystallization, chromatography, and the like. Such materials may be characterized using conventional means, including physical constants and spectral data.

Preparation of Compounds of Formula (I)

Compounds of formula (I) can be prepared by methods well known in the art of organic chemistry. Representative synthetic procedures for preparing compounds of the present invention are illustrated and described in detail below. For example, compounds of formula (I) can be prepared as described in Schemes A-B below.

General Procedure A: Synthesis of 1-(2(R)-[({formylhydroxyamino)-methyl]-alkanoyl)-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid amide



Step 1: 2-*n*-butyl acrylic acid (A-2)

To a solution of alkyl malonic acid **A-1** (R = *n*-butyl (107.4 mmol) in ethanol (200 mL) is added piperidine (12.7 mL, 128.8 mmol, 1.2 equiv.) and 37% aqueous formaldehyde (40.0 mL, 536.9 mmol, 5 equiv.). The solution is heated to 80 °C during which time a precipitate appears, and then gradually redissolves over 1 hour. The reaction mixture is stirred at 80 °C overnight then cooled to room temperature (rt). The solvents are removed under reduced pressure, and the residue is dissolved in ethyl acetate, washed successively with 1 M HCl and brine, dried over anhyd Na₂SO₄, and filtered. The filtrate is concentrated to give the title compound **A-2** as a clear oil.

9/8

Step 2: 4-benzyl-3-(2-butyl-acryloyl)-oxazolidin-2-one (A-3)

2-*n*-Butyl acrylic acid (9.90 g, 77.2 mmol, and 1 equiv.) is dissolved in dry THF (260 mL) and cooled to -78°C under a blanket of nitrogen. Hunig's base (17.5 mL, 100.4 mmol, 1.3 equiv.) and pivaloyl chloride (9.5 mL, 77.2 mmol, 1 equiv.) are added at such a rate that the temperature remained below -60°C. The mixture is stirred at -78°C for 30 minutes, warmed to rt for 2 hours, and finally cooled back to -78°C.

In a separate flask, (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinone (13.49 g, 77.24 mmol) is dissolved in dry THF (150 mL) and cooled to -78°C under a blanket of nitrogen. *n*-Butyllithium (2.5 M solution in hexanes, 30.9 mL, 77.2 mmol, 1 equiv.) is added slowly at -78°C, and the mixture is stirred for 30 minutes at rt. The resulting anion is slowly transferred via a cannula into the original reaction vessel. The mixture is allowed to warm to rt and is stirred overnight at rt. The reaction is quenched with 1 M KHCO₃, and the solvents are removed under reduced pressure. The residue is partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer is washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give a yellow oil which is purified by flash chromatography (hexane:ethyl acetate = 4:1) to yield the title compound **A-3** as a white solid (15.0 g, 52.2 mmol, 68%).

Step 3: 4-benzyl-3-[2-(benzyloxyamino-methyl)-hexanoyl]-oxazolidin-2-one (p-toluenesulfonic acid salt)

Compound **A-3** (8.25 g, 28.7 mmol) is mixed with *O*-benzylhydroxylamine (7.07 g, 57.4 mmol, 2 equiv.) and stirred for 40 hours at rt under nitrogen. The mixture is dissolved in ethyl acetate and *p*-toluenesulfonic acid (21.84 g, 114.8 mmol, and 4 equiv.) is added to precipitate excess *O*-benzylhydroxylamine as a white solid. The white solid is filtered off, and the filtrate is concentrated to give a crude yellow oil (HPLC analysis indicated a small trace of starting material). Charging the crude yellow oil with excess diethyl ether and cooling to 0°C for 30 minutes gives a solid which is collected by filtration and dried in vacuo to afford the title compound as a white crystalline solid (single diastereomer).

Step 4: 4-benzyl-3-[2-(benzyloxyamino-methyl)-hexanoyl]-oxazolidin-2-one (A-5)

To a solution of *p*-TSA salt (22.9 g, 39.3 mmol) dissolved in ethyl acetate (400 mL), was added 1 M Na₂CO₃ (200 mL, 5 equiv.) and stirred at rt for 30 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give the title compound as a pale opaque oil (15.8 g, 38.6 mmol, 98%).

39

Step 5: *N*-[2-(4-benzyl-2-oxo-oxazolidine-3-carbonyl)-hexyl]-*N*-benzyloxy-formamide (A-6)

A solution of compound **A-5** (5.38 g, 13.1 mmol, 1 equiv.) in formic acid (7.4 mL, 196.6 mmol, 15 equiv.) is cooled to 0°C under a blanket of nitrogen. In a separate flask, formic acid (7.4 mL, 196.6 mmol, 15 equiv.) is cooled to 0°C under a blanket of nitrogen, and acetic anhydride (2.47 mL, 26.2 mmol, 2 equiv.) is added dropwise. The solution is stirred at 0°C for 15 minutes. The resulting mixed anhydride is slowly transferred via syringe into the original reaction vessel. The mixture is stirred at 0°C for 1 hour, then at rt for 3 hours. The mixture is concentrated, taken up in dichloromethane, and washed successively with saturated NaHCO₃ and brine. The organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give an opaque oil which is purified by flash chromatography (hexane:ethyl acetate = 2:1 then dichloromethane:acetone = 9:1) to yield the title compound as a colorless oil.

Step 6: 2-[(benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoic acid (A-7)

Compound **A-6** (0.163 g, 0.372 mmol, 1 equiv.) is dissolved in THF (4.5 mL) and water (1.5 mL) and cooled to 0°C. Hydrogen peroxide (30% in water, 228 µL, 2.23 mmol, 6 equiv.) is added dropwise followed by the slow addition of a solution of lithium hydroxide (0.019 g, 0.446 mmol, 1.2 equiv.) in water (350 µL). The resulting mixture is stirred at 0°C for 1.5 hours. The basic reaction mixture is quenched with Amberlite IR-120 resin (H⁺) to pH 4-5 at 0°C. The resin is filtered off and rinsed with ethyl acetate. The mixture is concentrated to remove THF, and then taken up in ethyl acetate. The aqueous layer is separated, and the organic layer dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give an opaque oil which was purified by flash chromatography (dichloromethane: acetone = 4:1 then acetone: methanol = 99:1) to yield the title compound **A-7** as a colorless oil.

Step 7: 1-{2-[(benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

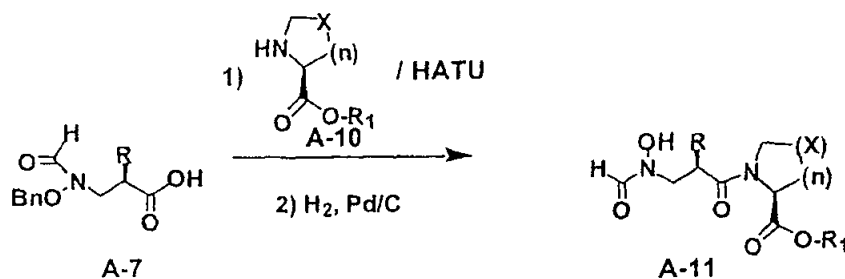
To a solution of compound **A-7** (0.190 g, 0.680 mmol, 1 equiv.) in dry dioxane (4 mL) at rt under nitrogen is added successively Hunig's base (391 µL, 2.24 mmol, 3.3 equiv.), amine **A-8** (0.748 mmol, 1.1 equiv.) and HATU (0.284 g, 0.748 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture is stirred at rt for 22 hours. The mixture is partitioned between ethyl acetate and 10% citric acid. The organic layer is washed with brine and saturated NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue is purified by flash

chromatography (dichloromethane:acetone = 3:1) to give the title compound as a colorless oil.

Step 2: 1-{2-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (A-9)

Pd-C (0.059 g, 0.1 equiv.) is added to a solution of above compound (0.550 mmol, 1 equiv.) in a 1:1 ethyl acetate/ethanol solution (12 mL) under a blanket of nitrogen. The mixture is stirred under hydrogen atmosphere for 36 hours. The catalyst is removed by filtration through a pad of Celite. The filtrate is concentrated, and the residue was purified by preparative TLC (dichloromethane:acetone = 2:1) to give the title compound as an amorphous solid (0.121 g, 0.334 mmol, 61%).

General Procedure B: Synthesis of 1-{2(R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-alkanoyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylate ester



X = CH₂, -S-, -CH(OH)-, -CH(OR)-, -CF₂-, or -CH(F)-; n = 0 to 3

Step 1: 1-{2-[(benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid ester

To a solution of compound A-7 (0.680 mmol, 1 equiv.) in dry dioxane (4 mL) at rt under nitrogen is added successively Hunig's base (391 μ L, 2.24 mmol, 3.3 equiv.), amine A-10 (0.748 mmol, 1.1 equiv.) and HATU (0.284 g, 0.748 mmol, 1.1 equiv.). Usual work-up and purification provides the title compound.

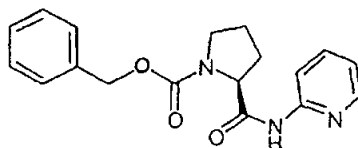
all

Step 2: 1{2-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid ester (A-11)

Pd-C (0.059 g, 0.1 equiv.) is added to a solution of above compound (0.550 mmol) in a 1:1 ethyl acetate/ethanol solution (12 mL) under a blanket of nitrogen. The mixture is stirred under hydrogen atmosphere for 36 hours. The catalyst is removed by filtration through a pad of Celite. The filtrate is concentrated, and the residue is purified by preparative TLC (dichloromethane:acetone = 2:1) to give the title compound.

General Procedure C: Preparation of pyrrolidine-2-S-carboxylic acid pyridin-2-ylamide (A-8) (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-pyridyl)

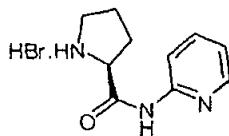
Step 1: 2-S-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester



A-12

A solution of Z-prochloride (5.0 g, 18.7 mmol, 1 equiv.) in pyridine (40 mL) is cooled to 0°C under a blanket of nitrogen. 2-aminopyridine (5.27 g, 56.0 mmol, 3 equiv.) in pyridine (10 mL) is added dropwise. The resulting mixture is stirred at rt for 4 hours, then concentrated. The residual oil is dissolved in ethyl acetate and washed successively with water, 10% citric acid, saturated NaHCO₃, and brine. The organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give the title compound (4.21 g, 13.0 mmol, 69%) as an opaque solid.

Step 2: Pyrrolidine-2-S-carboxylic acid (pyridin-2-yl) amide hydrobromic acid salt



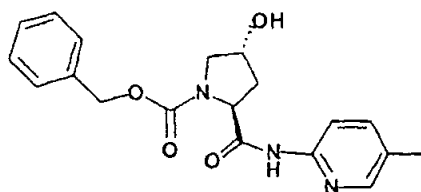
A-13

A solution of above compound (4.21 g, 13.0 mmol, 1 equiv.) in acetic acid (65 mL) at rt is treated with HBr (5.7 M, 33% in acetic acid, 110 mL, 649 mmol, 50 equiv.), and the mixture is stirred at rt for 2 hours. Charging the reaction mixture with excess diethyl ether

H2

and cooling to 0°C for 30 minutes gives a solid which is collected by filtration and dried in vacuo to afford the title compound as a brownish powder.

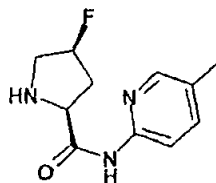
General Procedure D 4-R-hydroxy-pyrrolidine-2-S-carboxylic acid (5-methyl-pyridine-2-yl)-amide



A-14

The coupling of O-tert butyl protected proline (1 mmol) with 5-picoline (1.5 mmol) in DMF (5 mL) under HATU (1.3 mmol) and N,N-diisopropylethyl amine (5 mmol) condition followed by removal of O-tert butyl with TFA-dichloroethane (1:1) provides the title compound in 85% yield.

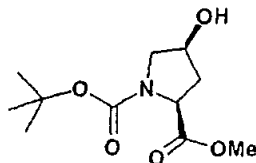
General Procedure E: 4-S-fluoro-pyrrolidine-2-S-carboxylic acid (5-methyl-pyridine-2-yl)-amide



A-15

The above hydroxy compound (2 mmol) in methylenechloride (20 mL) is treated with N,N-diethylamino sulphur trifluoride (DAST; 4 mmol) at -70°C. Then, reaction mixture is allowed to stir at rt for 16 hours and washed with cold aq. sodium bicarbonate solution, dried and concentrated under reduced pressure. It is purified on silica gel column chromatography to give N-protected derivative which on treatment with HBr-AcOH provides an amino compound

General Procedure F: 4-S-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester-2-methyl ester

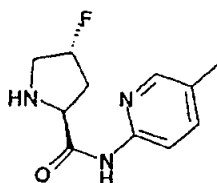


W3

A-16

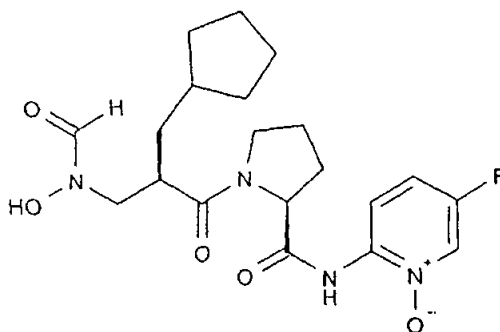
To a solution of trans-4-hydroxy compound (1mmol) , triphenyl phosphine (1.5 mmol) and benzoic acid (1.5 mmol) in THF (10 mL) is added N,N-diisopropyl-azo dicarboxylate (1.5 mmol) in THF (5 mL) dropwise at 0°C. It is allowed to stir at rt for 16 hours. The solvent is removed under reduced pressure and residue is dissolved in ether. It is ice cooled to precipitate phosphine oxide which is removed by filtration and filtrate is concentrated under reduced pressure. The crude material is treated with methanolic sodium methoxide for 2 hours at 0°C to give title cis-hydroxy compound.

General Procedure G: 4-R-fluoro-pyrrolidine-2-S-carboxylic acid (5-methyl-pyridine-2-yl)-amide

**A-17**

The fluorination of the above cis-hydroxy provides the trans-4-fluoro derivative which on saponification gives the corresponding acid. The amine is prepared from 4-R-fluoro-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 5-methyl-pyridin-2-ylamine under HATU condition to give proline amide derivative which on treatment with 4 M HCl in dioxane provides the desired amine.

Example 1: 1-[2-Cyclopentylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (5-fluoro-1-oxy-pyridin-2-yl)-amide

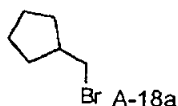
**A-18**

24

The title compound is prepared according to General Procedure A from 3-benzyloxy-formyl-amino)-2-cyclopentylmethyl-propionic acid A-7 (R = cyclopentylmethyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridin-2-ylamide A-8 (X = CH₂, n = 1, R₁ = 5-Fluoro 2-pyridyl).

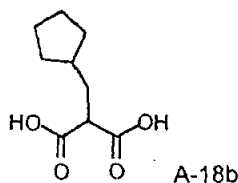
2-Cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid
Is prepared from cyclopentylmethyl malonic acid as described below.

Bromomethyl-cyclopentane



A solution of cyclopentane methanol (48.5 g, 484 mmol), Et₃N (88.0 mL, 631 mmol), and anhydrous THF (1 L) is cooled to 4°C, and stirred under nitrogen. Methanesulfonyl chloride (45.0 mL, 581 mmol) is slowly added to the stirring solution, while maintaining 10°C. The mixture is stirred for an additional hour at 10°C, and LiBr (300.0 g, 3454 mmol) is slowly added (exothermic). The reaction mixture is stirred for an additional 16 hours at room temperature. Water is added to dissolve the salt, and the mixture is extracted with Et₂O. The Et₂O layers are combined, dried over Na₂SO₄, and is carefully concentrated (25°C at 100 torr). The crude product is purified by vacuum distillation (35°C at 1 torr, the desired compound is the first fraction to be collected). This gives bromomethyl-cyclopentane (31.4g, 40% yield) as a colorless oil.

2-Cyclopentylmethyl-malonic acid

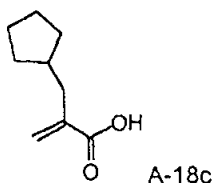


A solution of diethyl malonate (36.91 g, 230.4 mmol), anhydrous methanol (400 mL), and NaOMe (25% in methanol, 49.79 g, 230.4 mmol) is stirred at reflux for one hour under nitrogen. Bromomethyl-cyclopentane (31.31 g, 192.0 mmol) is added to the mixture, and stirred for an additional 3 hours. A solution of NaOH (23.04 g, 576.0 mmol) in water (400

US

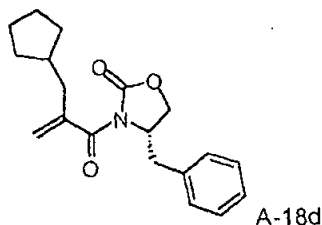
mL) is added, and the mixture is stirred for an additional 1 hour at reflux. The mixture is cooled, diluted with water, and extracted with ether. The ether layer is discarded, and the aqueous layer is acidified with 1N HCl to pH=1. The aqueous layer is extracted with EtOAc. The EtOAc layers are combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated. This gives 2-cyclopentylmethyl-malonic acid (21.0 g, 59% yield) as a white solid.

2-Cyclopentylmethyl-acrylic acid



A mixture of 2-cyclopentylmethyl-malonic acid (24.90 g, 133.7 mmol), piperidine (15.9 mL, 160.8 mmol), 37% aqueous formaldehyde (51.0 mL, 647.2 mmol), and EtOH (250 mL) is stirred at reflux for 16 hours. The reaction is quenched with 1N HCl to a pH=1, and the mixture is extracted with EtOAc. The EtOAc layers are combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The crude product is purified by flash chromatography (SiO₂, 10% acetone in DCM), which gives 2-cyclopentylmethyl-acrylic acid (17.65g, 86% yield) as an oil.

4-Benzyl-3-(2-cyclopentylmethyl-acryloyl)-oxazolidin-2-one



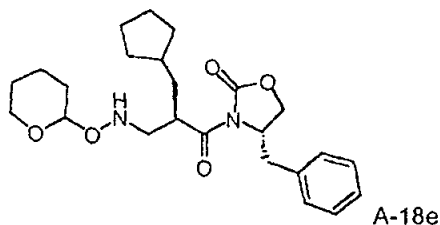
2-Cyclopentylmethyl-acrylic acid (17.65 g, 114.5 mmol) is dissolved in anhydrous THF (200 mL) and cooled to -78°C under nitrogen. N,N-Diisopropylethylamine (25.9 mL, 148.7 mmol) and trimethylacetyl chloride (14.1 mL, 114.5 mmol) are added consecutively at such a rate that the temperature remained below -60°C and that gas evolution is controlled. The mixture

W4

is stirred at -78°C for 30 minutes, stirred at room temperature for 2 hours, and cooled back down to -78°C.

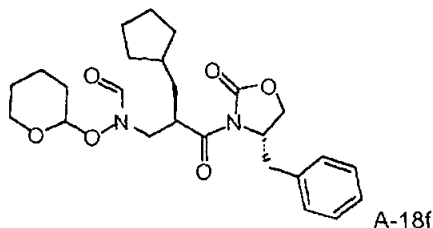
In a separate flask, (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinone (20.30 g, 114.6 mmole) is dissolved in anhydrous THF (400 mL) and cooled to -78°C under nitrogen. BuLi (2.5M, 45.8 mL, 114.5 mmole) is slowly added at -78°C, and the mixture is stirred for 30 minutes at room temperature. The resulting anion is slowly transferred via a cannula into the original reaction vessel. The mixture is allowed to warm to room temperature, and is stirred overnight at room temperature (16 hours). The reaction mixture is quenched with 1M KHCO₃, and is extracted with EtOAc. The organic layers are combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give a yellow oil. The crude product is purified by flash chromatography (SiO₂, 20% EtOAc in hexane) to give 4-benzyl-3-(2-cyclopentylmethyl-acryloyl)-oxazolidin-2-one (22.9 g, 64%) of as an oil.

4-Benzyl-3-[2-cyclopentylmethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxyamino)-propionyl]-oxazolidin-2-one



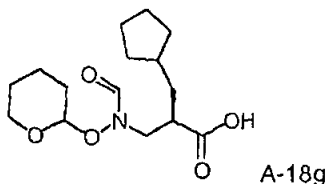
4-Benzyl-3-(2-cyclopentylmethyl-acryloyl)-oxazolidin-2-one (22.90 g, 73.1 mmol) and O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroxylamine (34.24 g, 292.3 mmol) is combined at stirred at 45°C for 48 hours under nitrogen. The crude product is purified by flash chromatography (SiO₂, 0-30% EtOAc in hexane), which gives 4-benzyl-3-[2-cyclopentylmethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxyamino)-propionyl]-oxazolidin-2-one (21.65g, 69%yield) as an oil.

N-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-cyclopentylmethyl-3-oxo-propyl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-formamide



A mixture of formic acid (45.0 mL, 1 193 mmol) and acetic anhydride (90.0 mL, 952 mmol) is stirred at 50°C for one hour under nitrogen. A second flask is charged with 4-benzyl-3-[2-cyclopentylmethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxyamino)-propionyl]-oxazolidin-2-one (21.62g, 50.2 mmol), Et₃N (170.0 mL, 1220 mmol), and anhydrous DCM (450 mL). This second mixture is cooled to 4°C under nitrogen, and the mixed acid solution is slowly added to the second flask, while maintaining 10°C. The combined mixture is stirred for 30 minutes at 10°C, quenched with saturated, washed with aqueous NaHCO₃ solution, and extracted with DCM. The DCM layers are combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The crude product is purified by flash chromatography (SiO₂, 50% EtOAc in hexane), which gives *N*-[3-(4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-cyclopentylmethyl-3-oxo-propyl]-*N*-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-formamide (20.10 g, 87% yield) as an oil.

2-Cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid



N-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-cyclopentylmethyl-3-oxo-propyl]-*N*-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-formamide (3.65g, 7.96 mmol), THF (125 mL), and water (40 mL) is cooled to 4°C. To this mixture, is added 30% H₂O₂ (5.2 mL, 50.90 mmole) and LiOH monohydrate (0.40 g, 9.53 mmol), respectively. The reaction mixture is stirred for 1.5 hours. The mixture is slowly quenched with 0.5 M Na₂SO₃, while maintaining the temperature below 15°C with an ice bath. The quenched mixture is stirred for an addition 30 minutes, concentrated in vacuo until the THF solvent is removed, and washed with EtOAc. The basic reaction mixture is

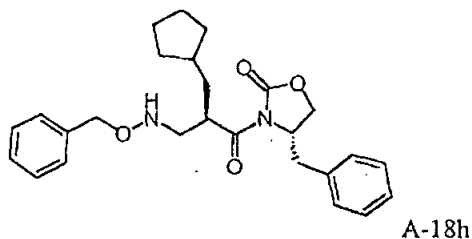
us

acidified with Amberlite IR-120 resin (H+) to pH = 4.5. Brine is added to the acidic solution, and the combined mixture is extracted with EtOAc. The organic layers from the acidic solution washing are combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. This gave 2-cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid (1.20g, 50% yield) as an oil.

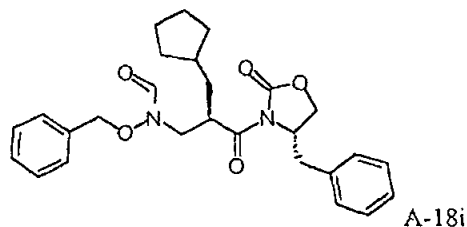
3-(Benzyloxy-formyl-amino)-2-cyclopentylmethyl-propionic acid

Is prepared from 2-Cyclopentylmethyl-acrylic acid and O-benzyl hydroxamine as described for the synthesis of the corresponding O-THp protected building block.

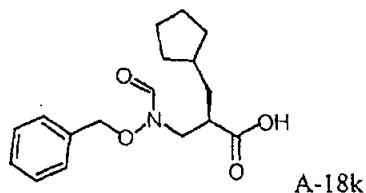
4-Benzyl-3-(3-benzyloxyamino-2-cyclopentylmethyl-propionyl)-oxazolidin-2-one



N-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-cyclopentylmethyl-3-oxo-propyl]-*N*-benzyloxy-formamide (compound A-G, where: R₁ = cyclopentylmethyl, PG₁ = benzyl).

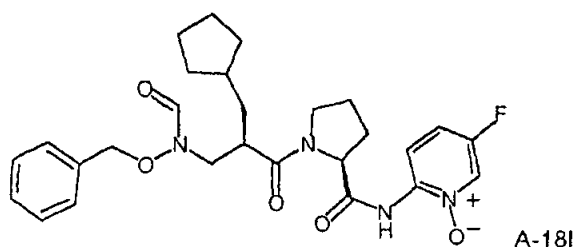


3-(Benzyloxy-formyl-amino)-2-cyclopentylmethyl-propionic acid



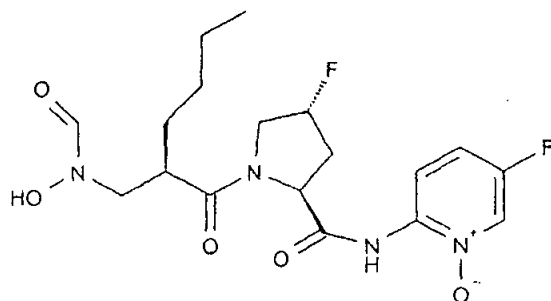
1-[3-Benzyloxy-formyl-amino)-2-cyclopentylmethyl-propionyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (5-fluoro-1-oxy-pyridin-2-yl)-amide

24



A-18

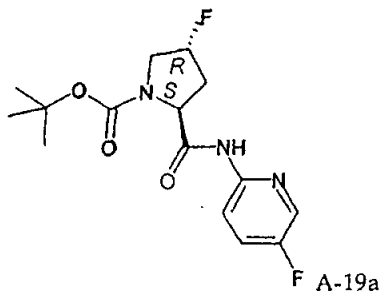
Example 2: 4-Fluoro-1-{2-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid (5-fluoro-1-oxo-pyridin-2-yl)-amide



A-19

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-[(benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoic acid **A-7** (R = n-butyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridin-2-ylamide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 5-Fluoro 2-pyridyl).

4-trans-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid-[2-amino-5-fluoro-pyridin-2-yl] amide



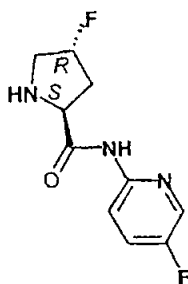
A-19a

To a DMF solution (15 mL) of Boc-L-Pro-4-F-OH (2.5 g, 10.73 mmol, 1 equiv) Hunig's base (Diisopropylethylamine, *abbrev.* DIEA) (6.73 mL, 38.61 mmol, 3.6 eq) is added and the mixture cooled to 0°C. This is followed by the addition of 2-Amino-5-fluoro pyridine (1.44 g,

50

12.87 mmol, 1.2 equiv), and HATU (4.89 g, 12.87 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C. The resulting mixture is stirred at room temperature for 16 h. The mixture is partitioned between excess ethyl acetate and 10% citric acid. The organic layer is washed with brine and sat. NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography (Hexanes:Ethyl acetate = 1:0 – 7:3) to give the title compound as a colorless syrup (2.5 g, 71%).

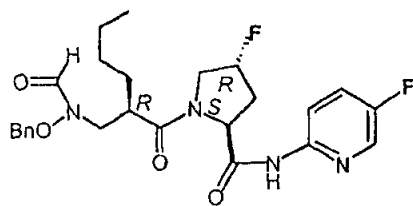
4-*trans*-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid-[2-amino-5-fluoro-pyridin-2-yl] amide (hydrochloric acid salt)



A-19b

The Boc-proline-4-fluoro-pyridine amide (1 g, 3.06 mmol, 1 equiv) is treated with 4N HCl/dioxane (30 mL, 120 mmol, 40 equiv) at room temperature and allowed to stir for 16 h. The mixture is concentrated, and the residue was coevaporated with toluene 2X, and concentrated to give a purplish pink solid (1 g).

1-{2-[(Benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoyl}-4-*trans*-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid-(2-amino-5-fluoro-pyridin-2-yl)-amide



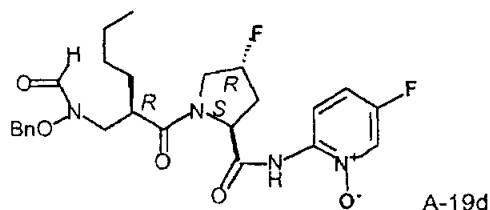
A-19c

To a DMF solution (10 mL) of *trans*-fluoro-proline-5-fluoro-aminopyridine amide HCl salt (644 mg, 2.15 mmol, 1.2 equiv), are successively added Hunig's base (2 mL, 10.8 mmol, 5 equiv), Versiacid VRI 172 (500 mg, 1.79 mmol, 1 equiv), and HATU (818 mg, 2.15 mmol, 1.2

9

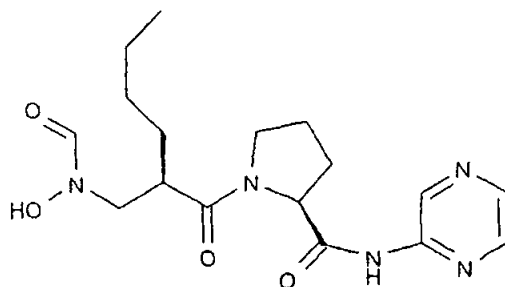
equiv) at 0°C. The resulting mixture is stirred at room temperature for 16 h. The mixture is partitioned between excess ethyl acetate and 10% citric acid. The organic layer is washed with brine and sat. NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrate. The compound is purified by silica gel chromatography in DCM:Acetone (1:0 – 86:14) to give the title compound as a white powder (630 mg, 72%). ES-MS: calcd. for C₂₅H₃₀F₂N₄O₅ (504.53); found: 505.4 [M+H]

1-{2-[(Benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoyl}-4-*trans*-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid-(2-amino-5-fluoro-pyridin-N-oxide-2-yl)-amide



To a DCM solution of the compound (1.25 g, 2.56 mmol, 1 eq), MCPBA (1.32 g, 7.68 mmol, 3 eq) was successfully added at 0°C and the reaction was stirred for 16 h. The reaction mixture is partitioned between NaHCO₃ and the DCM layer. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography using DCM:Acetone (1:0 – 9:1) to yield the title compound (1.2 g

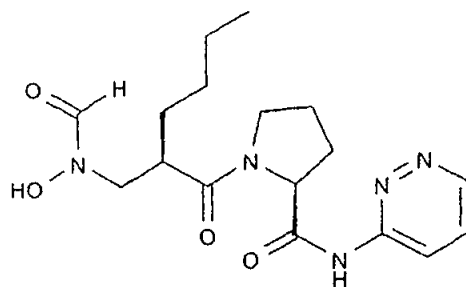
Example 3: 1-(2-[(Formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide



A-20

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-[(benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoic acid **A-7** (R=n-butyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-amide **A-8** (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-pyazinyl).

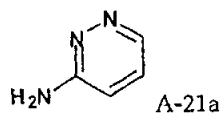
Example 4: 1-(2-[(Formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide



A-21

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-[(formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino)-methyl]-hexanoic acid **A-7** (R=n-butyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-amide **A-8** (X = CH₂, n = 1, R₁ = 3-pyridazinyl).

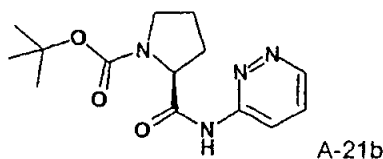
Step 1: Pyridazin-3-ylamine



A-21a

To a solution of 6-chloro-2-amino-pyridiazine (4 g) and NaOH(powdered, 1.4 g) in ethanol (150 ml) , 10% Pd/C (0.6 g) is added. The reaction mixture is stirred under Hydrogen atmosphere for 16 h. It is filtered through celite and the solvent was concentrated. The resulting residue is triturated with ether to provide the known amino compound.

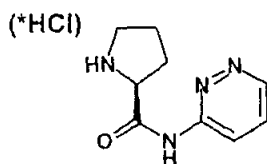
Step 2: 2-(Pyridazin-3-ylcarbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



To a solution of Boc-Pro-OH (1 equiv) in DCM at 0°C, Ghosez Reagent (1.1 equiv) is added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1h. To this the amine (1.1 equiv) in pyridine is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 h. It is then concentrated to remove all volatiles and redissolved in excess DCM. The organic layer is washed with 10% Citric acid, Brine and NaHCO₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting residue is purified by flash chromatography using 10 – 40% Ethyl acetate in hexanes to provide the title compound. HPLC: YMC-Pak Pro C18, S-3 μ m, 120A, 50 x 4.6 mm I.D. Column; gradient eluent 0% - 90% MeCN over 8.5 min, 1.5 mL/min; Retention time =4.14 min.

ES-MS: calcd. for C₁₄H₂₀N₄O₃ (292); found 293 [M+H].

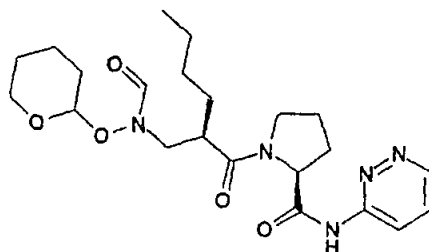
Step 2: Pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide



HPLC: YMC-Pak Pro C18, S-3 μ m, 120A, 50 x 4.6 mm I.D. Column; gradient eluent 0% - 90% MeCN over 8.5 min, 1.5 mL/min; Retention time = 2.398 min.

ES-MS: calcd. for C₉H₁₂N₄O (192.1); found 193.2 [M+H].

Step 3 : 1-(2-[[Formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-methyl]-hexanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide

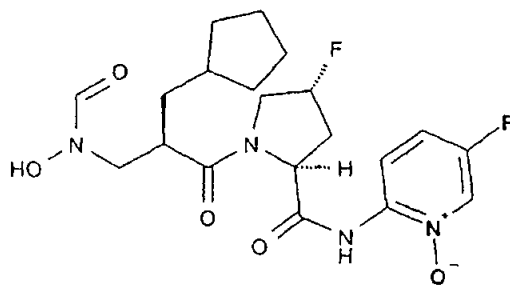


The title compound is prepared under HATU condition as described in general procedure A.

HPLC: YMC-Pak Pro C18, S-3 μ m, 120A, 50 x 4.6 mm I.D. Column; gradient eluent 20% - 90% MeCN over 8.5 min, 1.5 mL/min; Retention time = 3.655 min.

ES-MS: calcd. for $C_{22}H_{33}N_5O_5$ (447); found 448 [M+H].

Example 5: 1-[2-Cyclopentylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid (5-fluoro-1-oxy-pyridin-2-yl)-amide

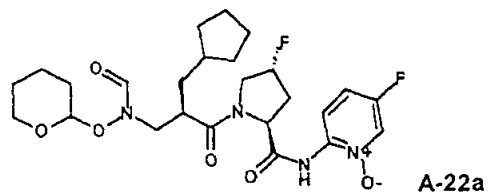


A-22

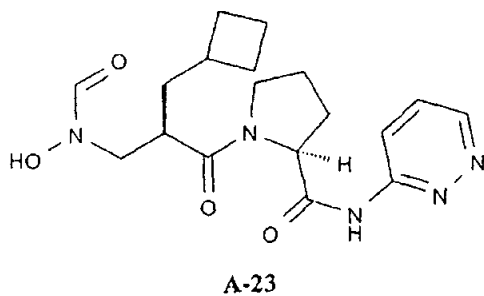
The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridin-2-ylamide A-8 ($X = CHF$, $n = 1$, $R_1 = 5$ -Fluoro 2-pyridyl).

1-[2-Cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid (5-fluoro-1-oxy-pyridin-2-yl)-amide

SS



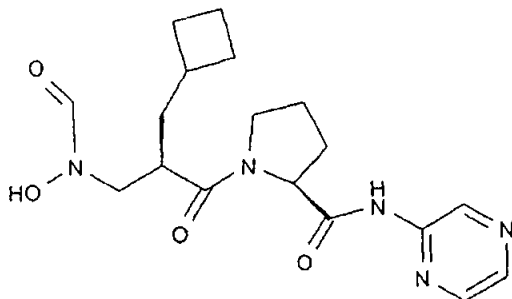
Example 6: 1-[2-Cyclobutylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide



The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid **A-7** (R=cyclobutylmethyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-2-amide **A-8** (X = CH₂, n = 1, R₁ = 3-pyridazinyl).

SP

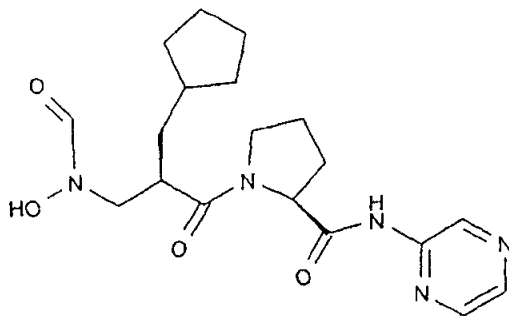
Example 7: 1-[2-Cyclobutylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide



A-24

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid **A-7** (R=cyclobutylmethyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-amide **A-8** (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-pyrazinyl).

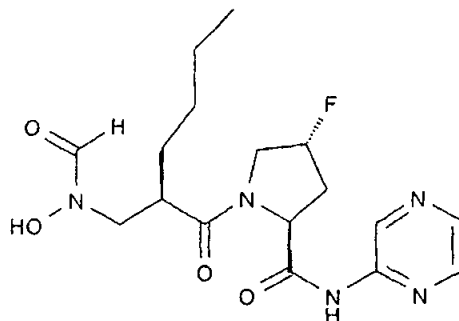
Example 8: 1-[2-Cyclopentylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide



A-25

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid **A-7** (R=cyclopentylmethyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-amide **A-8** (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-pyrazinyl).

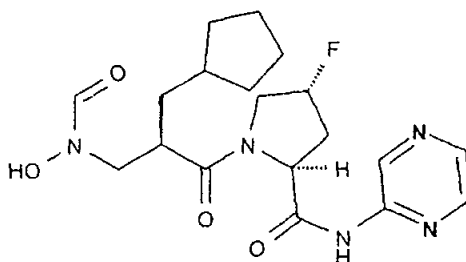
Example 9: 4-Fluoro-1-(2-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide



A-26

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-[(benzyloxy-formyl-amino)-methyl]-hexanoic acid **A-7** (R= n-butyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 2-pyrazinyl).

Example 10: 1-[2-Cyclopentylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide

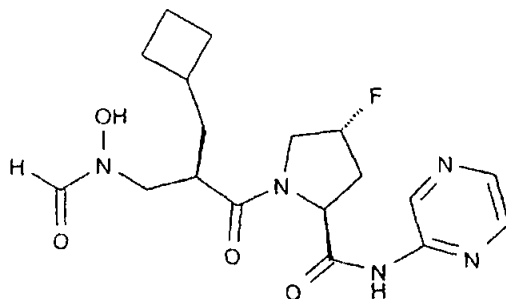


A-27

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclopentylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionic acid **A-7** (R=cyclopentyl methyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 2-pyrazinyl).

50

Example 11: 1-[2-Cyclobutylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide

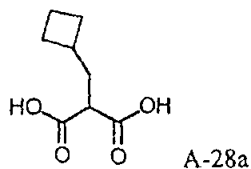


A-28

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid **A-7** (R=cyclobutyl methyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 2-pyrazinyl).

2-Cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid is prepared from 2-cyclobutylmethyl malonic acid as described for the synthesis of the corresponding cyclopentylmethyl derivative in Example 1.

2-Cyclobutylmethyl-malonic acid

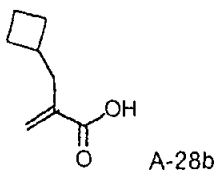


A-28a

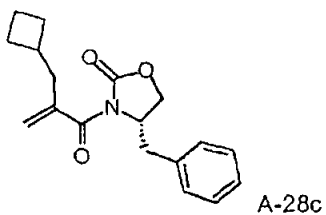
The title compound is prepared from (bromomethyl)cyclobutane

2-Cyclobutylmethyl-acrylic acid

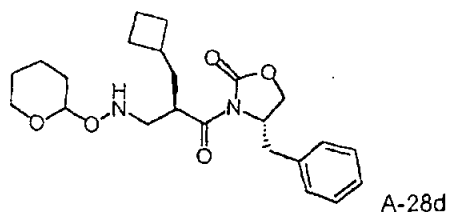
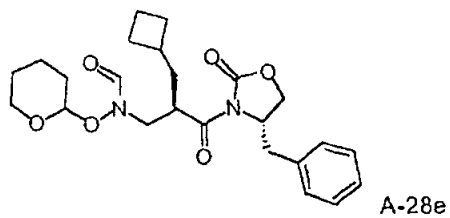
sd



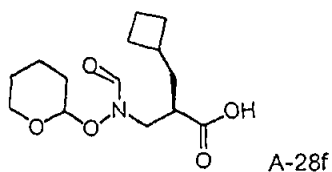
4-Benzyl-3-(2-cyclobutylmethyl-acryloyl)-oxazolidin-2-one



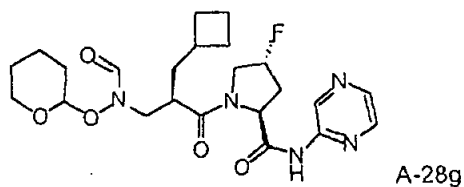
4-Benzyl-3-[2-cyclobutylmethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxyamino)-propionyl]-oxazolidin-2-one

*N*-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-cyclobutylmethyl-3-oxo-propyl]-*N*-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-formamide

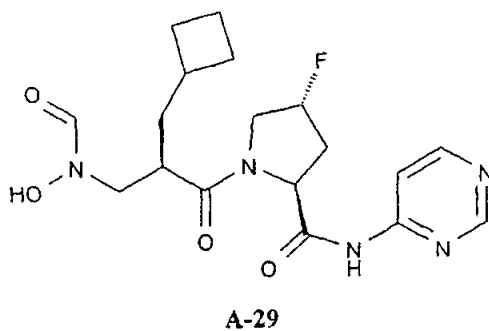
2-Cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid



1-(2-Cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionyl)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide



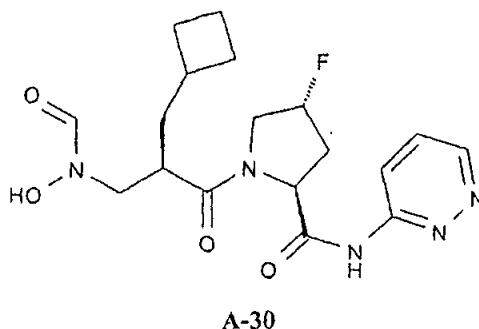
Example 12: 1-[2-Cyclobutylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrimidin-4-ylamide



The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid A-7 (R=cyclobutyl methyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrimidin-4-amide A-8 (X = CHF, n = 1, R₁ = 2-pyrimidinyl).

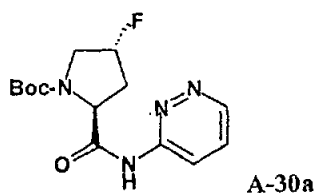
61

Example 13: 1-[2-Cyclobutylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide



The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid **A-7** (R =cyclobutyl methyl) and pyrrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R_1 = 3-pyridazinyl).

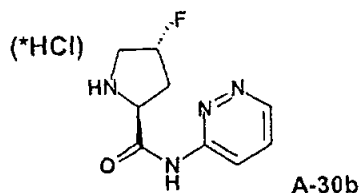
(2S,4R)-tert-butyl 4-fluoro-2-(pyridazin-3-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate



To a solution of Boc-Pro(F)-OH (5 g, 21.46 mmol, 1 equiv.) in DCM at 0°C, Ghosez Reagent (3.1 ml, 23.61 mmol, 1.1 equiv) is added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h. To this the amine (2.65 g, 27.9 mmol, 1.3 equiv) in Pyridine is added at 0°C and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 h. It is then concentrated to remove all volatiles and redissolved in excess DCM. The organic layer is washed with 10% Citric acid, NaCl(sat) and NaHCO₃(sat), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting residue is purified by flash chromatography using 10-15% Acetone in Dichloromethane to provide the title compound.

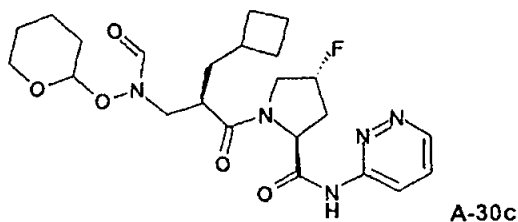
(2S,4R)-4-fluoro-N-(pyridazin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

62



The Boc-protected amide is taken into 4M HCl/Dioxane and the reaction is stirred at room temperature for 5 h. The solvent are removed under reduced pressure and the residue is triturated with ether to give the title compounds

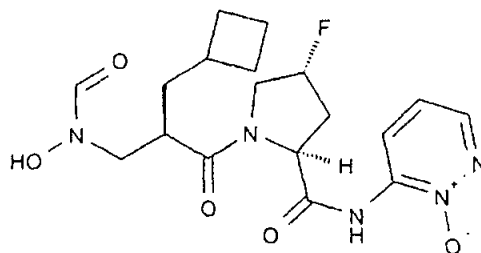
(2S,4R)-1-((2R)-3-cyclobutyl-2-((N-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)formamido)methyl)propanoyl)-4-fluoro-N-(pyridazin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



To a cold DMF solution (15 mL) of the Versiacid, (500 mg, 1.77 mmol, 1 equiv), DIEA (1.7 ml, 9.72 mmol, 5.5 equiv), Amine.HCl salt (550 mg, 1.943 mmol, 1.1 equiv) and HATU (739 mg, 1.943 mmol, 1.2 equiv) are added. The resulting reaction mixture is stirred for 16h at room temperature. The mixture is partitioned between excess ethyl acetate and 10% citric acid. The organic layer is washed with sat. NaCl and sat. NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography using 10 – 25% Acetone in DCM to give the title compound (53%).



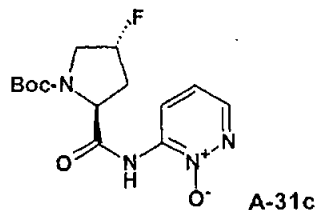
Example 14: 1-[2-Cyclobutylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (2-oxy-pyridazin-3-yl)-amide



A-31

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-Cyclobutylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid **A-7** (R=cyclobutyl methyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-1-oxo-3-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 3-pyridazinyl N-oxide).

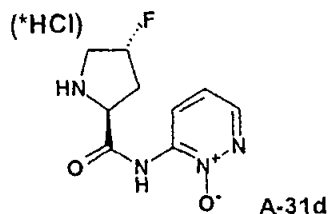
6-((2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamido)pyridazine 1-oxide



A-31c

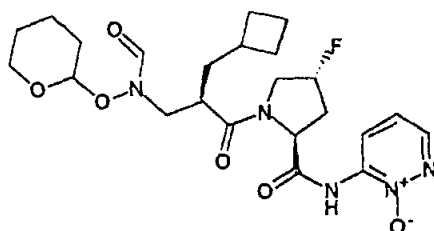
To a solution of Boc-Pro(F)-OH (2.047 g, 8.154 mmol, 1 equiv.) in DCM at 0°C, Ghosez Reagent (1.2 ml, 8.97 mmol, 1.1 equiv) is added and the reaction mixture is stirred at 0°C for 1h. To this the amine (1.27 g, 11.42 mmol, 1.4 equiv) in Pyridine is added at 0°C and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 h. It is then concentrated to remove all volatiles and the residue is dissolved in excess DCM. The organic layer is washed with 10% Citric acid, NaCl (sat) and NaHCO₃ (sat), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting residue is purified by flash chromatography using 2-15% Acetone in Dichloromethane to provide the title compound (61%).

6-((2S,4R)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamido)pyridazine 1-oxide



The Boc-protected amide is taken into 4M HCl/Dioxane and the reaction is stirred at room temperature for 5 h. All volatiles are removed and the residue is triturated with ether to give the title compounds.

6-((2S,4R)-1-((2R)-3-cyclobutyl-2-((N-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)formamido)methyl)propanoyl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamido)pyridazine 1-oxide

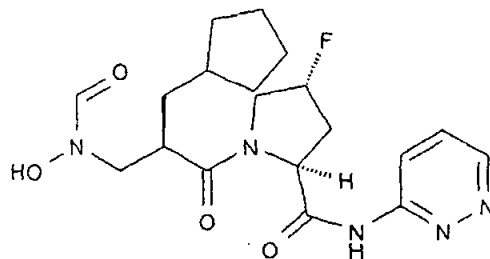


A-31e

To a cold DMF solution (20 mL) of the Versiacid, (571 mg, 2 mmol, 1 equiv), DIEA (2.51 mL, 14.4 mmol, 6 equiv), Amine.HCl salt (718 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv) and HATU (913 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv) are added. The resulting reaction mixture is stirred for 16h at room temperature. The mixture is partitioned between excess ethyl acetate and 10% citric acid. The organic layer is washed with sat. NaCl and sat. NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography using 10 – 20% Acetone in DCM and then using 2 – 8% methanol in DCM to give the title compound (44%). ¹H NMR (DMSO-d₆):

65

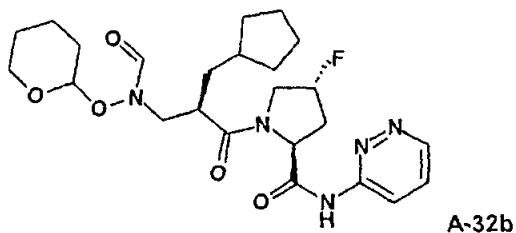
Example 15: 1-[2-Cyclopentylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide



A-32

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-Cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propanoic acid **A-7** (R=cyclopentyl methyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-2-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 3-pyridazinyl).

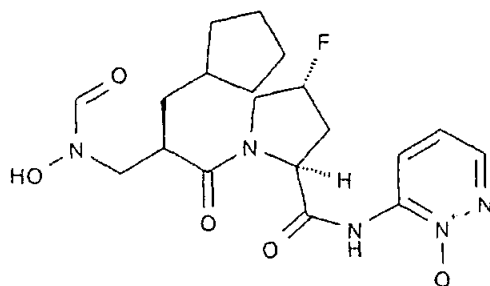
(2S,4R)-1-((2R)-3-cyclopentyl-2-((N-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)formamido)methyl)propanoyl)-4-fluoro-N-(pyridazin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



A-32b

66

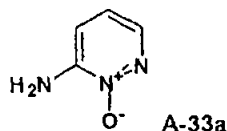
Example 16: 1-[2-Cyclopentylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2-oxy-pyridazin-3-yl)-amide



A-33

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclopentylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionyl acid **A-7** (R=cyclopentyl methyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-2-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 3-pyridazinyl N-oxide).

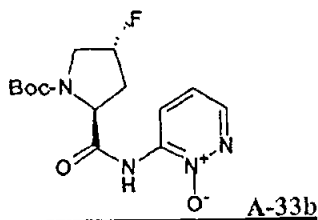
6-aminopyridazine 1-oxide



A-33a

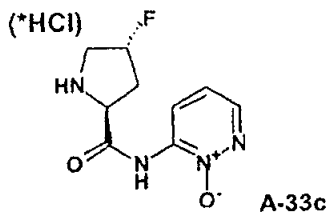
To a solution of 6-Aminopyridazine in acetone is added a solution of MCPBA (1 equiv.) in acetone in one portion. The reaction mixture is allowed to stir at room temperature for 1 hour. The solvent is removed and ether is added to the residue. The solid is filtered and dried to yield the title compound. This is used as such in the next step.

6-((2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamido)pyridazine 1-oxide



To a solution of Boc-Pro(F)-OH (2.047 g, 8.154 mmol, 1 equiv.) in DCM at 0°C, Ghosez Reagent (1.2 ml, 8.97 mmol, 1.1 equiv) is added and the reaction mixture is stirred at 0°C for 1h. To this the amine (1.27 g, 11.42 mmol, 1.4 equiv) in Pyridine is added at 0°C and the reaction mixture is stirred at room temperature for 16 h. It is then concentrated to remove all volatiles and the residue is dissolved in excess DCM. The organic layer is washed with 10% Citric acid, NaCl(sat) and NaHCO₃(sat), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting residue is purified by flash chromatography using 2-15% Acetone in Dichloromethane to provide the title compound (61%).

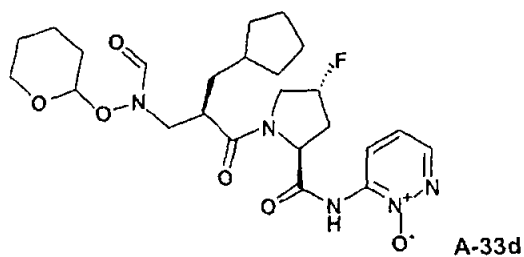
6-((2S,4R)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamido)pyridazine 1-oxide



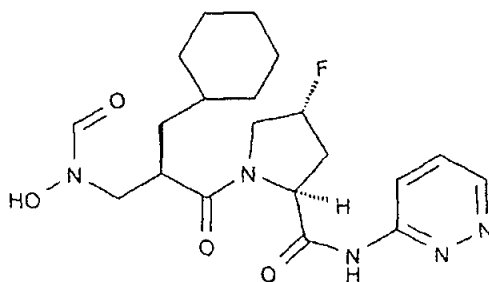
The Boc-protected amide was taken into 4M HCl/Dioxane and the reaction was stirred at room temperature for 5 h. All volatiles were removed and the residue was triturated with ether to give the title compounds.

6-((2S,4R)-1-((2R)-3-cyclopentyl-2-((N-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)formamido)methyl)propanoyl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamido)pyridazine 1-oxide

68



Example 17: 1-[2-Cyclohexylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide

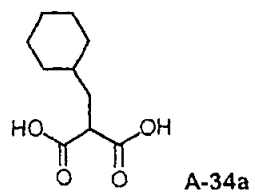


The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-Cyclohexylmethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionyl acid **A-7** (R=cyclohexyl methyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyridazin-3-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 3-pyridazinyl).

2-Cyclohexylmethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionic acid building block is prepared from 2-cyclohexylmethylmalonic acid as described for the synthesis of the corresponding cyclohexylmethylmalonic acid in Example 1.

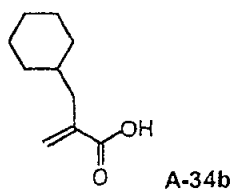
2-Cyclohexylmethyl-malonic acid

69

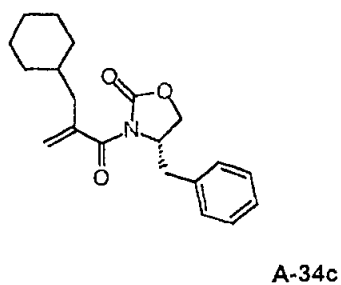


The title compound is prepared from (bromomethyl)cyclohexane.

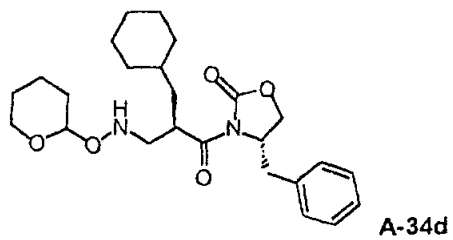
2-Cyclohexylmethyl-acrylic acid



4-Benzyl-3-(2-cyclohexylmethyl-acryloyl)-oxazolidin-2-one

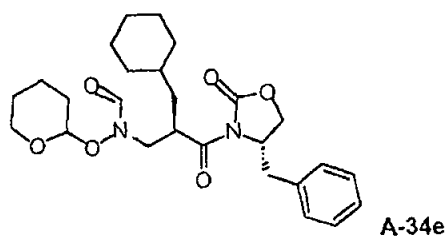


4-Benzyl-3-[2-cyclohexylmethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxyamino)-propionyl]-oxazolidin-2-one).



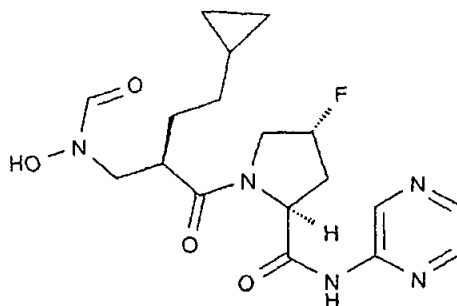


N-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-cyclohexylmethyl-3-oxo-propyl]-*N*-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-formamide



A-34e

Example 18: 1-(4-Cyclopropyl-2-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-butyryl)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide



A-35

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-cyclopropylethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid **A-7** (R=cyclopropyl ethyl) and pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-amide **A-8** (X = CHF, n = 1, R₁ = 2-pyrazinyl).

41

2-Cyclopropylethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propionic acid building block is prepared from 2-cyclopropylethylmalonic acid as described for the synthesis of the corresponding cyclopentylmethylmethyl malonic acid in Example 1.

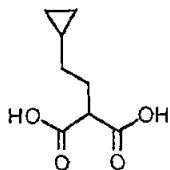
(Bromoethyl)cyclopropane



A-35a

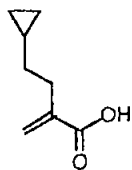
The title compound is prepared from 2-cyclopropylethanol.

2-Cyclopropylethyl-malonic acid



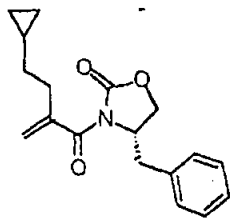
A-35b

2-Cyclopropylethyl-acrylic acid



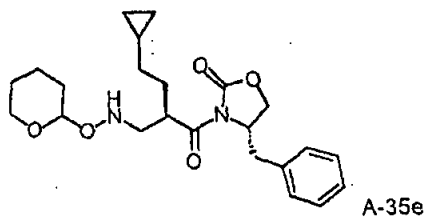
A-35c

4-Benzyl-3-(2-cyclopropylethyl-acryloyl)-oxazolidin-2-one

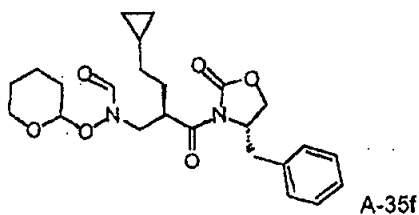


A-35d

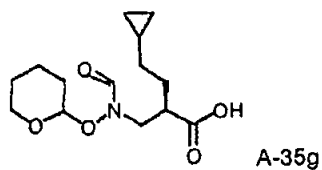
72



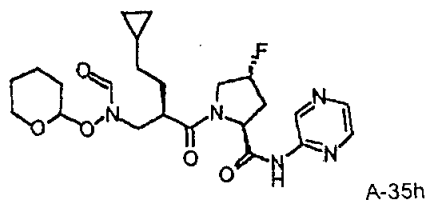
N-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-cyclopropylethyl-3-oxo-propyl]-*N*-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-formamide



2-Cyclopropylethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionic acid



1-[2-Cyclopropylethyl-3-[formyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amino]-propionyl]-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide



23

Example 19: Inhibition of Peptide Deformylase Activity

A PDF/FDH coupled assay (Lazennec et al., Anal. Biochem., Vol. 224, pp. 180-182 (1997)) is used. In this coupled assay, the formate released by PDF from its substrate fMAS is oxidized by the coupling enzyme FDH, reducing one molecule of NAD⁺ to NADH, which causes an increase in absorption at 340 nM. All assays are carried out at room temperature in a buffer of 50 mM HEPES, pH 7.2, 10 mM NaCl, 0.2 mg/mL BSA, in half-area 96-well microtiter plates (Corning). The reaction is initiated by adding a mixture of 0.5 Unit/mL FDH, 1 mM NAD⁺, and fMAS at the desired concentration. To determine IC₅₀ (the concentration needed to inhibit 50% of enzyme activity) values, PDF is pre-incubated for 10 minutes with varying concentrations of the inhibitor, and the deformylation reaction is initiated by the addition of reaction mixture containing 4 mM fMAS. The initial reaction velocity, y , is measured as the initial rate of absorption increase at 340 nM using a SpectraMax plate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). The Inhibitor concentration [In] at which 50% of the enzyme activity is inhibited, IC₅₀, is calculated using the following formula:

$$y = y_0 / (1 + [In]/IC_{50})$$

where y_0 is the reaction velocity in the absence of inhibitor. Solving this equation for IC₅₀ at the [In] when $y = y_0/2$ yields IC₅₀. The IC₅₀ is calculated based on a nonlinear least-square regression fit using a commercial software package (Deltapoint, Inc., Chicago, IL.).

Using this assay, the IC₅₀ of various compounds are determined. The IC₅₀ for the various compounds is determined against deformylase enzyme containing nickel and zinc as the metal ion. The IC₅₀ values of preferred compounds of formula (I) determined for the zinc-containing deformylase range from about 0.001 μ M to about 0.2 μ M. The IC₅₀ values of preferred compounds of formula (I) determined for the nickel-containing deformylase range from about 0.005 μ M to about 3 μ M.

Example 20: Assay for Testing Antimicrobial Activity

Minimum inhibitory concentrations (MICs) are determined using the microdilution method in 96-well format plates. Compounds are suspended in DMSO at 5 or 10 mg/mL and stored at 4°C until used. They are diluted in Mueller-Hinton Broth (MHB) or Trypticase

Soy Broth (TSB) and used for MIC determination. The range of concentrations tested is 64-0.0625 µg/mL final concentration using a two-fold dilution system.

The inoculum is prepared from cells grown on Trypticase Soy Agar (TSA) and incubated overnight at 35°C, 5-10 colonies are used to inoculate MHB or TSB broths, and the culture is incubated overnight at 35°C. The overnight culture is diluted 1:10, incubated for 1 hour at 35°C, diluted to the appropriate inoculum size and applied to the wells containing broth and test compound. Inoculum sizes are 2×10^4 CFU/mL.

Plates are incubated at 35°C for 48 hours and MIC are recorded after 18 hours of incubation for bacteria. MIC is defined as the lowest concentration of compound that does not produce visible growth after incubation.

Minimum inhibitory concentration for various preferred compounds of formula (I) ranges from about 0.25 µg/mL to about 32 µg/mL against *H. influenza* (four strains), from about 0.001 µg/mL to greater than 8 µg/mL against *S. aureus* (four strains), from about 0.016 µg/mL to about 16 µg/mL against *S. pneumonia* (four strains), and from about 0.008 µg/mL to about 16 µg/mL against *M. catarrhalis*. The deformylase enzyme is obtained from *E. coli*.

The following are representative pharmaceutical formulations containing a compound of formula (I).

Example 21: Tablet Formulation

The following ingredients are mixed intimately and pressed into single scored tablets:

<u>Quantity per Ingredient</u>	<u>Tablet (mg)</u>
Compound of this invention	400
Cornstarch	50
Croscarmellose sodium	25
Lactose	120
Magnesium stearate	5

Example 22: Capsule Formulation

The following ingredients are mixed intimately and loaded into a hard-shell gelatin capsule:

<u>Quantity per</u>	<u>Ingredient Capsule (mg)</u>
Compound of this invention	200
Lactose, spray -- dried	148
Magnesium stearate	2

Example 23: Suspension Formulation

The following ingredients are mixed to form a suspension for oral administration:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount</u>
Compound of this invention	1.0 g
Fumaric acid	0.5 g
Sodium chloride	2.0 g
Methyl paraben	0.15 g
Propyl paraben	0.05 g
Granulated sugar	25.0 g
Sorbitol (70% solution)	13.00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Flavoring	0.035 mL
Colorings	0.5 mg
Distilled water	q.s. to 100 mL

Example 24: Injectable Formulation

The following ingredients are mixed to form an injectable formulation:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount</u>
-------------------	---------------

Compound of this invention	0.2-20 mg
Sodium acetate buffer solution, 0.4 M	20 mL
HCl (1 N) or NaOH (1 N)	q.s. to suitable pH
Water (distilled, sterile)	q.s. to 20 mL

Example 25: Suppository Formulation

A suppository of total weight 2.5 g is prepared by mixing the compound of the invention with Witepsol® H-5 (triglycerides of saturated vegetable fatty acid; Riches-Nelson, Inc., New York), and has the following composition:

Compound of the invention	500 mg
Witepsol® H-15	
Balance	

Example 26 (2S,4R)-1-((R)-2-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl)-4-isopropyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (5-fluoro-pyridin-2-yl)-amide

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-n-butyl-3-[formyl-N-benzyloxy]-amino-priopionic acid A-7 and 4-isopropyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid-[2-amino-5-fluoropyridine]

Example 27 (2S,4R)-1-((R)-2-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-hexanoyl)-4-isopropyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (5-fluoro-pyridin-2-yl)-amide

The title compound is prepared according to General Procedure A from 2-n-butyl-3-[formyl-N-benzyloxy]-amino-priopionic acid A-7 and 4-isopropyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid-[2-amino-5-fluoropyridine-N-oxide]

Example 28 Biochemical and structural characterization of *Streptococcus pneumoniae* peptide deformylase G70V/D mutants

Peptide deformylase activity is essential for growth of *S. pneumoniae*. The mutants that are selected on NVP-LBM415 were not compromised for growth in vitro, therefore the mutations in *defB* that confer resistance to these compounds would not be expected to dramatically alter enzymatic activity. To test this hypothesis, the kinetics of peptide deformylase activity are determined using the substrate f-Met-Ala-Ser.

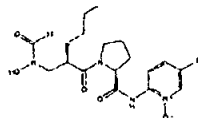
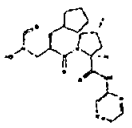
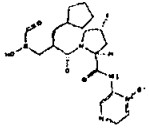
Table 1 Enzymatic activity of wild type and mutant *Streptococcus pneumoniae* peptide deformylase

PDF	Km (mM fMAS)
Wild type	1.3 ± 0.1
G70V	2.1 ± 0.2
G70D	3.0 ± 0.4

The data in Table 1 support the hypothesis that the changes selected in the mutant enzymes do not dramatically alter peptide deformylase activity. It is apparent that the mutant enzymes are capable of supporting normal growth of *S. pneumoniae* while affording a level of protection from certain PDF inhibitors.

Preliminary MIC testing using the PDF G70V/D mutants suggested that these mutants are less sensitive to a subset of related PDF inhibitors containing a P3 N-oxide component than to highly related compounds lacking this group. To investigate further, the IC₅₀s and MICs of specific pairs of compounds differing only in this feature are determined. Table 2 shows the structures and describes the average IC₅₀s and MICs of three pairs of similar compounds, plus the original selecting compound NVP-LBM-415.

Table 2 Effect of P3 ring N-oxide constituent on inhibition of *Streptococcus pneumoniae* peptide deformylase activity and culture growth

Compound	PDF	Average IC ₅₀ (nM)	Average MIC (μg/ml)	significance*
	W.T.	0.31 ± 0.03	0.45 ± 0.07	
	G70V	1.35 ± 0.18	5.80 ± 1.38	
	G70D	1.28 ± 0.10	6.44 ± 1.55	
	W.T.	0.25 ± 0.04	0.16 ± 0.10	
	G70V	0.50 ± 0.06	0.33 ± 0.08	
	G70D	0.34 ± 0.03	0.25 ± 0.00	
	W.T.	0.37 ± 0.02	0.29 ± 0.11	
	G70V	2.05 ± 0.34	2.67 ± 0.67	.00144
	G70D	0.91 ± 0.11	1.00 ± 0.00	.03409
	W.T.	0.27 ± 0.03	0.71 ± 0.10	
	G70V	0.70 ± 0.19	1.43 ± 0.43	

Compound	PDF	Average IC ₅₀ (nM)	Average MIC (μg/ml)	significance*
	W.T.	0.27 ± 0.03	0.71 ± 0.10	
	G70V	0.70 ± 0.19	1.43 ± 0.43	
	G70D	0.25 ± 0.05	1.07 ± 0.50	
	W.T.	0.31 ± 0.03	0.64 ± 0.09	
	G70V	1.56 ± 0.32	6.30 ± 1.71	.08742
	G70D	1.19 ± 0.14	5.14 ± 1.06	.00185
	W.T.	0.31 ± 0.04	1.43 ± 0.20	
	G70V	1.01 ± 0.27	2.86 ± 0.40	
	G70D	0.46 ± 0.10	1.57 ± 0.47	
	W.T.	0.23 ± 0.04	1.42 ± 0.20	
	G70V	1.78 ± 0.27	10.29 ± 2.11	.05622
	G70D	1.38 ± 0.13	10.29 ± 2.11	.00133

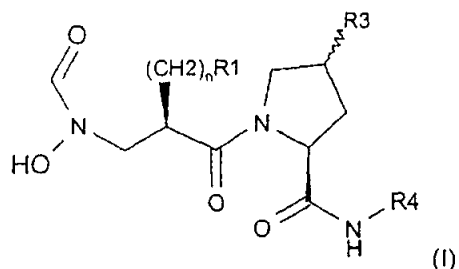
*Significance of increased IC₅₀ of N-oxide containing member of the compound pair against the mutant (G70V/D) enzymes is expressed as odds that the change is random, at 95% confidence interval

Statistical analyses that are designed to remove the variability in enzyme inhibition that derives from aspects of each compound other than the the P3 N-oxide substituent are performed for each pair of inhibitors. In all cases, the increase in average IC₅₀ for the N-oxide containing partner in each pair is statistically significant, and correlates with an increased MIC for that agent.



WHAT IS CLAIMED IS:

Claim 1. A compound of formula (I)



wherein R1 is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl;

R3 is alkyl or heteroalkyl;

R4 is aryl, or heteroaryl; or

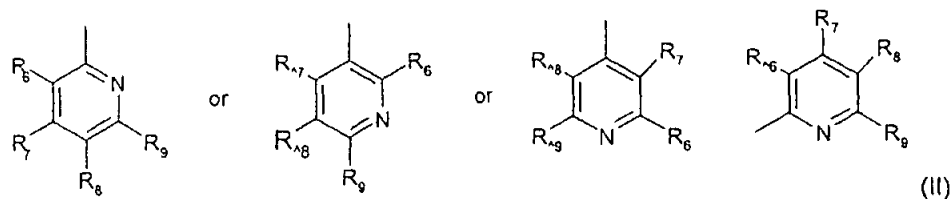
n is 0 to 3 and

provided that R1 is cycloalkyl and/or R4 is an optionally substituted 6 membered, monocyclic heteroaryl ring having 2, 3 or 4 nitrogen heteroatoms in the ring wherein one or more of the ring nitrogen heteroatoms is optionally oxidized or a salt thereof or a prodrug thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R3 is isopropyl.

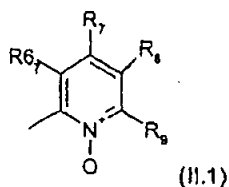
3. A compound according to claim 1 wherein R1 is cycloalkyl.

4. A compound according to claim 1 wherein R4 is a heteroaryl of formula (II)



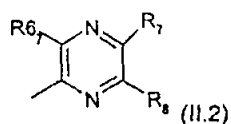
wherein each of R₆, R₇, R₈ and R₉ independently is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, phenyl, halogen, hydroxyl, alkoxy or a salt thereof or a prodrug thereof.

Claim 5. A compound according to claim 1 wherein R4 is a heteroaryl of formula (II.1) and



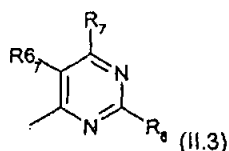
wherein R_6 , R_7 and R_8 are hydrogen and R_8 is fluoro, a salt thereof or a prodrug thereof.

Claim 6. A compound according to claim 1 wherein R_4 is a heteroaryl of formula (II.2) and



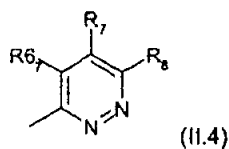
wherein R_6 , R_7 and R_8 are hydrogen, a salt thereof or a prodrug thereof..

Claim 7. A compound according to claim 1 wherein R_4 is a heteroaryl of formula (II.3) and



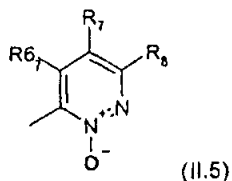
wherein R_6 , R_7 and R_8 are hydrogen, a salt thereof or a prodrug thereof..

Claim 8. A compound according to claim 1 wherein R_4 is a heteroaryl of formula (II.4) and



wherein R_6 , R_7 and R_8 are hydrogen, a salt thereof or a prodrug thereof..

Claim 9. A compound according to claim 1 wherein R_4 is a heteroaryl of the formula (II.5)



wherein R_6 , R_7 and R_8 are hydrogen, a salt thereof or a prodrug thereof..

Claim 10 A compound according to claim 1 wherein R_1 is selected from cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl or cyclopropyl.

Claim 11. A compound according to claim 1 wherein R_1 is an n-butyl.

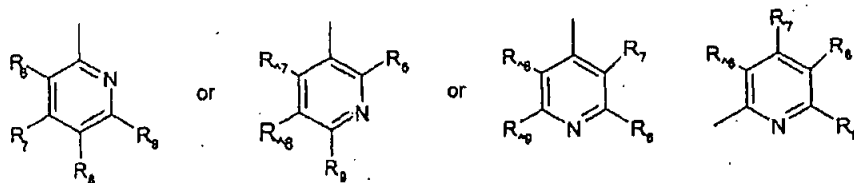
Claim 12. A compound according to claim 10 wherein R_4 is selected from 2-amino, 5-fluoropyridine N-oxide, 2-pyrazine, 3-pyridazine, 3-pyrimidine, 4-pyrimidine, 3-pyridazine N-oxide, or 2-amino, 5-fluoropyridine

Claim 13. A compound according to claim 11 wherein R_4 is selected from 2-amino, 5-fluoropyridine N-oxide, 2-pyrazine, 3-pyridazine, 3-pyrimidine, 4-pyrimidine, 3-pyridazine N-oxide or 2-amino, 5-fluoropyridine.

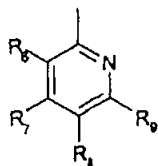
Claim 14. A compound according to claim 10 wherein R_3 is isopropyl.

Claim 15. A compound according to claim 11 wherein R_3 is isopropyl.

Claim 16. A compound according to claim 1 wherein R_4 is a heteroaryl of formula (III)



Claim 17. A compound according to claim 1 wherein R_4 is a heteroaryl of formula (III.1)



wherein R_6 , R_7 , R_9 are hydrogen and R_8 is fluoro, a salt thereof, or a prodrug thereof.

82

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI**

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional

TCP

(43) Fecha de la Publicación Internacional:
20 de septiembre de 2007 (20.09.2007)

(10) Número de la Publicación Internacional:
WO 2007/106670 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D 401/12 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2007/063167

(22) Fecha de Presentación Internacional:
2 de marzo de 2007 (02.03.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/779,377 3 de marzo de 2006 (03.03.2006) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto
AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-
4056 Basilea (CH).

(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA
GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): LEE,
Kwangho [KR/US]; 3 Watson Road, Lexington,
Massachusetts 02421 (US). LEEDS, Jennifer [US/US]; 6
Gorham Street, Arlington, Massachusetts 02474 (US).

(74) Agente: BAUTISTA, Regina, S.; Novartis, Propiedad
Intelectual Corporativa, One Health Plaza, East Hanover,
Nueva Jersey 07936 (US).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra
manera, para cada clase de protección nacional disponible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra
manera, para cada clase de protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:

-- con respecto al derecho de la solicitante de reivindicar la prioridad
de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional

-- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las
reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse
las enmiendas

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
24 de enero de 2008

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de
Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de
cada publicación regular de la Gaceta del TCP.

(54) Título: COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA.

(57) Resumen:

Se dan a conocer novedosos compuestos de N-formil-hidroxilamina y sus derivados. Estos compuestos de N-formil-hidroxilamina inhiben la peptidil-desformilasa (PDF), una enzima presente en los procariotes. Los compuestos son útiles como antimicrobianos y antibióticos. Los compuestos de la invención exhiben una inhibición selectiva de la peptidil-desformilasa contra otras metaloproteinasas, tales como MMPs. También se dan a conocer métodos de preparación y uso de los compuestos.

COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA

Esta invención se refiere a novedosos compuestos de N-formil-hidroxilamina, a los usos de estos compuestos en diferentes
5 aplicaciones medicinales, incluyendo el tratamiento de trastornos susceptibles al tratamiento mediante inhibidores de peptidil-desformilasa, tal como el tratamiento de infecciones bacterianas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

El tratamiento de infección microbiana en los organismos
10 huésped requiere de un medio efectivo para matar al microbio mientras que haga tan poco daño al huésped como sea posible. De conformidad con lo anterior, los agentes que tengan características únicas para un microorganismo causante de la patología, son deseables para el tratamiento.

15 La desformilasa peptídica es una metaloproteinasa que se encuentra en los organismos procarióticos, tales como bacterias. La síntesis de proteína en los organismos procarióticos empieza con la N-formil-metionina (fMet). Después de iniciarse la síntesis de proteína, se remueve el grupo formilo mediante la enzima de peptidil-
20 desformilasa (PDF); esta actividad es esencial para la maduración de las proteínas.

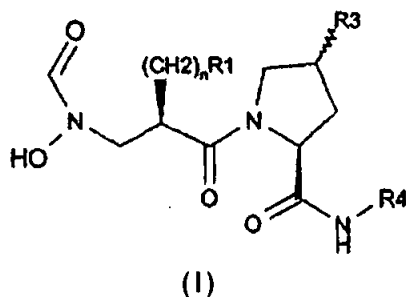
Las metaloproteinasas son críticas para muchos aspectos del metabolismo normal. Se han implicado trastornos que involucran a las metaloproteinasas en varias enfermedades tales como cáncer,
25 artritis, y enfermedades autoinmunes. Debido a la importancia de las

SM

MMPs en los procesos fisiológicos normales, sería preferible desarrollar agentes que inhiban la PDF, mientras que eviten una inhibición significativa de las MMPs. De una manera alternativa, los inhibidores de PDF que también inhiban las MMPs pueden ser útiles cuando los beneficios terapéuticos de inhibir la PDF sobrepasen al riesgo de los efectos secundarios por la inhibición de MMP.

La investigación sobre los inhibidores de PDF es mucho menos extensa que aquella para los inhibidores de MMPs. Los derivados de N-formil-hidroxilamina se describen en las Solicitudes Internacionales de Patentes Números WO 99/39704 y WO 02/102790. En vista de la importancia de identificar nuevos antibióticos para tratar las bacterias resistentes a los antibióticos existentes, es deseable desarrollar inhibidores novedosos de PDF para su evaluación y uso como agentes antibacterianos y antimicrobianos. La presente invención satisface esta necesidad.

En particular, la presente invención proporciona derivados de N-formil-hidroxilamina referidos en la presente de una manera colectiva como los "compuestos de la invención", una sal de los mismos, o un pro-fármaco de los mismos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I):



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

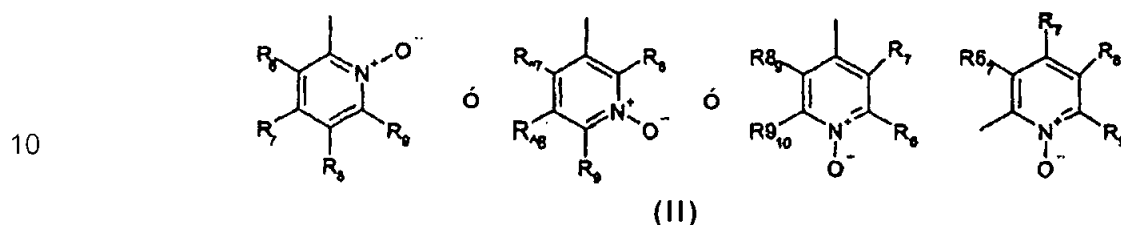
R_3 es hidrógeno, halógeno, o alcoxilo; y

R_4 es arilo o heteroarilo; o

5 n es de 0 a 3;

una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

En un aspecto, R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (II):



en donde cada uno de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, halógeno, hidroxilo, o alcoxilo,

15 por ejemplo en donde:

a) R_6 y R_8 son hidrógeno, R_9 es hidrógeno o alquilo, y R_7 es alquilo, alquilo sustituido o fenilo;

b) R_6 , R_7 , y R_9 son hidrógeno, y R_8 es halógeno, alquilo, o alquilo sustituido;

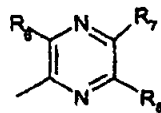
20 c) R_7 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_6 es hidroxilo.

En un aspecto particularmente útil, el heteroarilo es de la Fórmula (II.1):



en donde R_6 , R_7 , y R_9 son como se definen anteriormente para la Fórmula (II), y R_8 es halógeno, por ejemplo flúor.

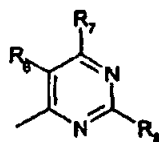
En todavía otro aspecto, R_4 es de la Fórmula (II.2):



(II.2)

en donde R_6 , R_7 , y R_8 son como se definen anteriormente para la Fórmula (II) anterior.

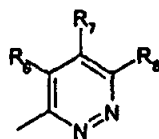
En todavía otro aspecto, R_4 es de la Fórmula (II.3):



(II.3)

en donde R_6 , R_7 , y R_8 son como se definen anteriormente para la Fórmula (II).

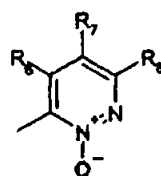
En todavía otro aspecto, R_4 es de la Fórmula (II.4):



(II.4)

en donde R_6 , R_7 , y R_8 son como se definen anteriormente para la Fórmula (II).

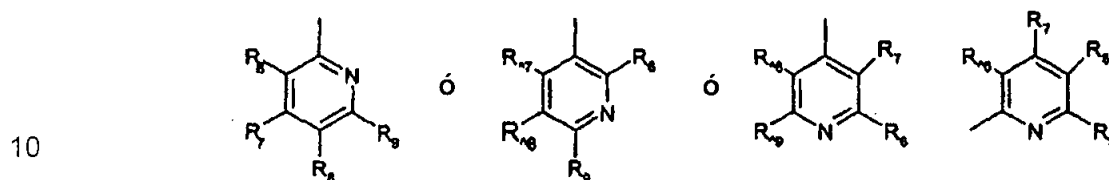
En todavía otro aspecto, R_4 es de la Fórmula (II.5):



(II.5)

5 en donde R_6 , R_7 , y R_8 son como se definen anteriormente para la Fórmula (II).

En otro aspecto, R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (III):



d) en donde R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 son como se definen anteriormente en la Fórmula (II).

15 A menos que se informe de otra manera, los siguientes términos, como se utilizan en la memoria descriptiva, tienen los siguientes significados.

El término "cicloalcano" o "cicloalquilo" contiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, y es de preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

20 El término "grupo alifático" se refiere a los grupos alifáticos saturados o insaturados, tales como alquilo, alquenilo, o alquinilo, cicloalquilo o alquilo sustituido, incluyendo los grupos de cadena recta, de cadena ramificada, y cíclicos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo" o "alk", siempre que se presente, es un grupo alifático saturado de cadena recta o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, o un cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono,

25

más preferiblemente los grupos alquilo son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" o "alk" incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, neopentilo, hexilo normal o heptilo normal, ciclopropilo, y en especial butilo normal.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes, de preferencia con 1 a 3 sustituyentes, incluyendo, pero no limitándose a, sustituyentes tales como halógeno, alcóxido inferior, hidróxido, mercapto, carboxilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y similares.

Los ejemplos de los grupos alquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, hidróxi-metilo, 1- ó 2-hidróxi-etilo, metoxi-metilo, 1-ó 2-etoxi-etilo, carboxi-metilo, 1- ó 2-carboxi-etilo, y similares.

El término "arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (incluyendo, pero no limitándose a, los grupos tales como fenilo), o múltiples anillos condensados (incluyendo, pero no limitándose a, los grupos tales como naftilo o antrilo), y es en especial fenilo.

El término "heteroarilo" o "HetAr" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico de 4 a 7 miembros o a un biciclo que está compuesto de un heterociclo aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y un anillo de benceno fusionado encima. El heteroarilo tiene cuando menos un heteroátomo, de preferencia cuando menos

gh

dos heteroátomos, incluyendo, pero no limitándose a, heteroátomos tales como N, O, y S, dentro del anillo. Una fracción de heteroarilo preferida es un heterociclo monocíclico de 6 miembros que tiene 2, 3, ó 4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo son piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, N-óxido de piridazinilo, o benzodioxolanilo, triazina, o tetrazinas.

El arilo o heteroarilo puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, incluyendo, pero no limitándose a, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, hidroxilo, alcoxilo, acilo, aciloxilo, SCN, ciano, nitro, tioalcoxilo, fenilo, heteroalquil-arilo, alquil-sulfonilo, halógeno, y formilo.

El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo de 1 a 8 átomos de carbono saturado o insaturado como se define anteriormente, y en especial a heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos, como parte de las cadenas principales, ramificadas, o cíclicas del grupo. Los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente a partir del grupo que consiste en -NR-, en donde R es hidrógeno o alquilo, -S-, -O-, y -P-; de preferencia -NR-, en donde R es hidrógeno o alquilo, y/u -O-. Los grupos heteroalquilo pueden estar unidos al resto de la molécula ya sea en un heteroátomo (si está disponible una valencia), o bien en un átomo de carbono. Los ejemplos de los grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos tales como -O-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -S-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-S-CH₃, y

40

-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-.

El grupo heteroalquilo puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, de preferencia con 1 a 3 sustituyentes, incluyendo, pero no limitándose a, alquilo, halógeno, alcoxilo, hidroxilo, mercapto, carboxilo, y en especial fenilo. Los heteroátomos, así como los átomos de carbono del grupo, pueden estar sustituidos. Los heteroátomos también pueden estar en una forma oxidada.

El término "alcoxilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un alquilo de 1 a 10 átomos de carbono enlazado con un átomo de oxígeno, o de preferencia alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos tales como metoxilo, etoxilo, butoxilo normal, butoxilo terciario, y aliloxilo.

El término "halógeno" o "halo", como se utiliza en la presente, se refiere a cloro, bromo, flúor, yodo, y es en especial flúor.

Un "grupo protector" se refiere a un grupo químico que exhibe las siguientes características: 1) reacciona selectivamente con la funcionalidad deseada en un buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas para las cuales se desea protección; 2) se puede remover selectivamente del sustrato protegido para proporcionar la funcionalidad deseada; y 3) se puede remover en un buen rendimiento mediante reactivos compatibles con los otros grupos funcionales presentes o generados en estas reacciones proyectadas. Los ejemplos de los grupos

a1

protectores adecuados se pueden encontrar en Greene y colaboradores, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1991). Los grupos protectores de amino preferidos incluyen, pero no se limitan a, benciloxi-carbonilo (CBz), terbutiloxi-carbonilo (Boc), terbutil-dimetil-sililo (TBDMS), 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo (Fmoc), o los grupos protectores fotolábiles adecuados tales como 6-nitro-veratriloxi-carbonilo (Nvoc), nitropiperonilo, pirenil-metoxi-carbonilo, nitrobencilo, dimetil-dimetoxi-bencilo, 5-bromo-7-nitro-indolinilo, y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos incluyen Fmoc, TBDMS, los grupos protectores fotolábiles (tales como nitroveratriloxi-metil-éter (Nvom)), Mom (metoxi-metil-éter), y Mem (metoxi-etoxi-metil-éter). Los grupos protectores particularmente preferidos incluyen NPEOC (4-nitro-fenetiloxi-carbonilo) y NPEOM (4-nitro-fenetiloxi-metiloxi-carbonilo).

Se apreciará que los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos, o diaestereoisómeros. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) en donde R_3 puede estar en la configuración R ó S. Se debe entender que la presente invención abarca todos los enantiómeros y sus mezclas. Se aplican consideraciones similares en relación con los materiales de partida que exhiban átomos de carbono asimétricos, como se mencionan.

Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de sales cristalinas sólidas. De una manera preferible, las sales

cristalinas son sales de metales, de preferencia de metales divalentes, aunque, para algunos compuestos, es posible formar sólidos cristalinos utilizando contra-iones monovalentes, tales como Na. El contra-ión es de preferencia Mg, Ca, ó Zn.

5 Los compuestos de la invención típicamente pueden estar en la forma de un hidrato o de un solvato/hidrato mixto. Típicamente, la sal cristalina de la invención contiene de aproximadamente 2 a 8 aguas de hidratación, más típicamente de aproximadamente 2 a 6 aguas de hidratación, y todavía más típicamente de aproximadamente 2 a 4
10 aguas de hidratación. Por consiguiente, la sal cristalina de la invención típicamente comprende más del 2 por ciento de agua, más típicamente de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 12 por ciento de agua, y todavía más típicamente de aproximadamente el 8 a aproximadamente el 9 por ciento de agua. Los solvatos pueden ser
15 de uno o más solventes orgánicos, tales como alcoholes de alquilo inferior, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, o mezclas de los mismos.

 Los compuestos de la invención, por ejemplo los compuestos de la Fórmula (I), pueden existir en forma libre o en forma de sal, por
20 ejemplo en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal fisiológicamente y farmacéuticamente aceptable que posea la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor, y que no imparta efectos toxicológicos indeseados. Estas sales incluyen:

25 (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos

inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentan-propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 1,2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 4-cloro-bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 4-toluen-sulfónico, ácido canfor-sulfónico, ácido 3-fenil-propiónico, ácido trimetil-acético, ácido butilo terciario-acético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor es reemplazado por un ión de metal, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metil-glucamina, y similares.

Un compuesto de la invención, por ejemplo los compuestos de la Fórmula (I), puede actuar como un pro-fármaco. "Pro-fármaco" significa cualquier compuesto que libere un fármaco progenitor activo de acuerdo con la Fórmula (I) *in vivo*, cuando se administre este pro-

Q4

fármaco a un sujeto mamífero. Los pro-fármacos de un compuesto de la Fórmula (I) se preparan mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de la Fórmula (I), de tal manera que las modificaciones se puedan disociar *in vivo* para liberar el compuesto progenitor. Los pro-fármacos incluyen los compuestos de la Fórmula (I), en donde un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo se enlaza con cualquier grupo que se pueda disociar *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de los pro-fármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formato, y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetil-amino-carbonilo) de grupos funcionales de hidroxilo en los compuestos de la Fórmula (I), y similares.

En los compuestos de la Fórmula (I), se prefieren los siguientes significados individualmente o en cualquier sub-combinación:

- (1) R₄ es un heteroarilo de la Fórmula (II.1), en donde R₆, R₇, y R₉ son hidrógeno, y R₈ es flúor; R₆, R₇, y R₉ son hidrógeno y R₈ es metilo o trifluoro-metilo; o R₆, R₇, y R₈ son hidrógeno y R₉ es flúor; o R₆, R₈, y R₉ son hidrógeno y R₇ es etilo o metoxilo; o R₇, R₈, y R₉ son hidrógeno, y R₆ es hidroxilo; o R₇ y R₈ son hidrógeno, R₆ es metoxilo, y R₉ es metilo; o R₄ es un heteroarilo de la Fórmula (II.2), en donde R₆, R₇, y R₈ son hidrógeno, o R₄ es un heteroarilo de la Fórmula (II.3), en donde R₆, R₇, y R₈ son hidrógeno; o R₄ es un heteroarilo de la Fórmula (II.4), en donde R₆, R₇, y R₈ son hidrógeno; o R₄ es un heteroarilo de la Fórmula (II.5), en donde R₆, R₇, y R₈ son hidrógeno.

2. R_1 es alquilo, de preferencia butilo normal, o cicloalquilo, de preferencia cicloalquilo de 3a 7 átomos de carbono, tal como ciclohexilo, ciclopropilo, o ciclopentilo.

3. R_3 es halógeno, de preferencia flúor.

5 Utilidad

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de trastornos infecciosos ocasionados por una variedad de organismos bacterianos o procarióticos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas, incluyendo *Staphylococci*, por ejemplo, *S. aureus* y *S. epidermidis*; *Enterococci*, por ejemplo, *E. faecalis* y *E. faecium*; *Streptococci*, por ejemplo, *S. pneumoniae*; *Haemophilus*, por ejemplo, *H. influenza*; *Moraxella*, por ejemplo, *M. catarrhalis*; y *Escherichia*, por ejemplo, *E. coli*. Otros ejemplos incluyen *Mycobacteria*, por ejemplo, *M. tuberculosis*; microbios intercelulares, por ejemplo, *Chlamydia* y *Rickettsiae*; y *Mycoplasma*, por ejemplo, *M. pneumoniae*; y *Pseudomonas*, por ejemplo, *P. aeruginosa*; *H. pylori*; y parásitos, por ejemplo, *Plasmodium falciparum*.

Los compuestos de la presente invención de preferencia tienen una mejora sustancial en la eficacia microbiológica contra las bacterias gram-positivas o gram-negativas. De una manera específica, los compuestos de la presente invención tienen una mejora significativa en su espectro de actividad microbiológica, al tener una mejor inhibición de las bacterias gram-negativas y/o gram-

db

positivas, tales como *H. influenza* y *S. pneumoniae*. Por ejemplo, cuando, en un ejemplo, el índice comparativo promedio (ACI) es mayor de 3 pasos de dilución para la mejor inhibición de *H. influenza*, y adicionalmente muestra un ACI de 0.4 pasos de dilución para la mejor inhibición de *S. pneumonia*. En otro ejemplo, el ACI es de 3 pasos de dilución para la mejor inhibición de *S. pneumonia*, y adicionalmente muestra un ACI de 1.2 pasos de dilución para la mejor inhibición de *H. influenza*.

Los compuestos de la invención también tienen de preferencia una mejor seguridad, toxicidad, y propiedades farmacocinéticas, por ejemplo, una disminución o eliminación de los eventos adversos potenciales en seres humanos en relación con los compuestos de la técnica anterior.

En un aspecto, se proporcionan composiciones para el tratamiento o la prevención de trastornos infecciosos, los cuales comprenden un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un pro-fármaco del mismo, como se da a conocer en la presente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, estas composiciones incluyen además otro agente terapéutico.

En otro aspecto, se proporciona una cantidad de dosificación de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un pro-fármaco del mismo, como se da a conocer en la presente, en una cantidad efectiva para el tratamiento, la prevención, o el alivio de un trastorno, tal como un trastorno

infeccioso. Estos compuestos o derivados de los mismos se pueden rastrear para determinar su actividad contra diferentes agentes microbianos, y las dosificaciones apropiadas se pueden determinar empleando los métodos disponibles en este campo.

5 Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar a un sujeto con el fin de tratar, prevenir, o reducir la severidad de una infección. Los sujetos incluyen animales, plantas, productos sanguíneos, cultivos, y superficies tales como aquéllas del equipo médico o de investigación, tales como vidrio, agujas, equipo
10 quirúrgico y tubería, y los objetos pretendidos para implantarse temporalmente o de una manera permanente en un organismo. Los animales preferidos incluyen mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, gatos, perros, vacas, ovejas, cerdos, caballos, puercos, primates, tales como monos Rhesus, chimpancés, gorilas, y más
15 preferiblemente seres humanos. El tratamiento de un sujeto incluye, pero no se limita a, la prevención, reducción, o eliminación de los síntomas clínicos ocasionados por una infección de un sujeto por un microorganismo; la prevención, reducción, o eliminación de una infección de un sujeto por un microorganismo; o la prevención,
20 reducción, o eliminación de la contaminación de un sujeto por un microorganismo. El microorganismo involucrado es de preferencia un procariote, y más preferiblemente una bacteria.

 En un aspecto, se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de un trastorno infeccioso en un sujeto, tal como un
25 ser humano u otro sujeto animal, que responda a la inhibición de la

peptidil-desformilasa, mediante la administración al sujeto de una cantidad inhibidora efectiva de peptidil-desformilasa de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un pro-fármaco del mismo. En una modalidad, el compuesto o su derivado se administra en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el pro-fármaco del mismo, se puede administrar solo o en combinación con otro agente terapéutico. Los ejemplos de estos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, β -lactama, quinolona, macrólido, glicopéptido, y oxazolidinona. Como se utiliza en la presente, un "trastorno infeccioso" es cualquier trastorno caracterizado por la presencia de una infección microbiana, tal como la presencia de bacterias. Estos trastornos infecciosos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones de los ojos, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, de las encías, y de la mucosa; infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y de las articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía, profilaxis antibacteriana en los pacientes

inmunosuprimidos, tales como los pacientes que reciban quimioterapia de cáncer, o pacientes de trasplante de órganos, y enfermedades crónicas ocasionadas por organismos infecciosos, por ejemplo arterioesclerosis. Los compuestos y las composiciones que comprenden a los compuestos se pueden administrar por vías tales como tópicamente, localmente, o sistémicamente. La aplicación sistémica incluye cualquier método de introducción del compuesto en los tejidos del cuerpo, por ejemplo la administración intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, nasal, vaginal, rectal, y oral. La dosificación específica del antimicrobiano que se vaya a administrar, así como la duración del tratamiento, se pueden ajustar como sea necesario.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para inhibir la peptidil-desformilasa. En una modalidad, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad inhibidora de peptidil-desformilasa efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un pro-fármaco del mismo. Los términos "sujeto" y "cantidad inhibidora de peptidil-desformilasa efectiva", son como se definen anteriormente.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona también el uso de un compuesto de la Fórmula (I) como se define anteriormente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un pro-fármaco del mismo, en la preparación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades mediadas por la

Vob

peptidil-desformilasa.

Administración y Composición Farmacéutica

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de N-formil-
5 hidroxilamina bioactivo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un pro-fármaco del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención incluyen aquéllas en una forma adaptada para uso oral, tópico, o parenteral, y se pueden utilizar para el tratamiento de infección
10 bacteriana en un sujeto, tal como animales, de preferencia mamíferos, más preferiblemente seres humanos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además otro agente terapéutico, como se describe más adelante.

Los compuestos antibióticos, también referidos en la presente
15 como compuestos antimicrobianos, de acuerdo con la invención, se pueden formular para su administración de cualquier manera conveniente para utilizarse en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros antibióticos. Estos métodos son conocidos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences,
20 Easton, PA: Mack Publishing Co.), y no se describen con detalle en la presente.

La composición se puede formular para su administración por cualquier vía conocida en este campo, tal como subdérmica, por inhalación, oral, tópica, o parenteral. Las composiciones pueden
25 estar en cualquier forma conocida en la técnica, incluyendo, pero no

limitándose a, tabletas, cápsulas, obleas, fusiones rápidas (sin
obleas), polvos, gránulos, grageas, cremas, o preparaciones
líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales
estériles. Los compuestos también se pueden administrar en
5 formulaciones liposomales, micelares, o en microemulsión. Los
compuestos también se pueden administrar como pro-fármacos, en
donde el pro-fármaco administrado sufre una biotransformación en el
mamífero tratado, hasta una forma que es biológicamente activa.

Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden
10 presentar, por ejemplo, como ungüentos, cremas o lociones,
soluciones, bálsamos, emulsiones, emplastes, ungüentos para los
ojos, y gotas para los ojos y para los oídos, parches impregnados,
parches transdérmicos, rocíos y aerosoles, y pueden contener
aditivos convencionales apropiados, tales como conservadores,
15 solventes para ayudar a la penetración del fármaco, y emolientes en
los ungüentos y cremas.

Las formulaciones también pueden contener vehículos
convencionales compatibles, tales como bases para cremas o
ungüentos, y etanol o alcohol oleílico para las lociones. Estos
20 vehículos pueden estar presentes, por ejemplo, de aproximadamente
el 1 por ciento hasta aproximadamente el 99 por ciento de la
formulación. Por ejemplo, pueden formar hasta aproximadamente el
80 por ciento de la formulación.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar
25 en una forma de presentación en dosis unitaria, y pueden contener

excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol, o glicina; lubricantes de formación de tabletas, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de papa; o agentes humectantes aceptables, tales como lauril-sulfato de sodio. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica estándar.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirse con agua o con otro vehículo adecuado antes de usarse. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metil-celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietil-celulosa, carboxi-metil-celulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, mono-oleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo, o ácido sórbico, y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación

V93

unitaria fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo
estéril, prefiriéndose agua. El compuesto, dependiendo del vehículo
y de la concentración utilizada, se puede suspender o disolver en el
vehículo o en otro solvente adecuado. En la preparación de
5 soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección,
y se puede esterilizar con filtro antes de rellenarse en un frasco o
ampolleta adecuada, y de sellarse. De una manera conveniente, en
el vehículo se pueden disolver agentes tales como un conservador
de anestésico local, y agentes reguladores del pH. Con el objeto de
10 mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de
rellenarse en el frasco y de remover el agua al vacío. Entonces el
polvo liofilizado seco se sella en el frasco, y se puede suministrar un
frasco acompañante de agua para inyección con el fin de reconstituir
el líquido antes de usarse. Las suspensiones parenterales se
15 preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el
compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la
esterilización no se puede llevar a cabo mediante filtración. El
compuesto se puede esterilizar mediante su exposición a óxido de
etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. De una manera
20 conveniente, se incluye un tensoactivo o agente humectante en la
composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

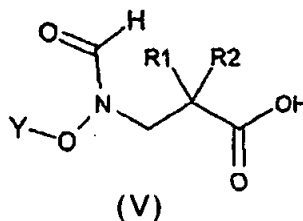
Las composiciones pueden contener, por ejemplo, de
aproximadamente el 0.1 por ciento en peso a aproximadamente el 99
por ciento en peso, por ejemplo de aproximadamente el 10 al 60 por
25 ciento en peso del material activo, dependiendo del método de

Vol

administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos del ingrediente activo. La dosificación, como se emplea para el tratamiento de seres humanos adultos, estará en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 3,000 miligramos al día, por ejemplo de 1,500 miligramos al día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración. Esta dosificación corresponde a de aproximadamente 0.015 a 50 miligramos/kilogramo al día. Adecuadamente, por ejemplo, la dosificación es de aproximadamente 5 a 20 miligramos/kilogramo al día.

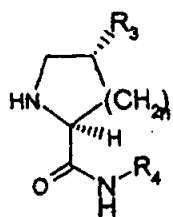
Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la Fórmula I se describen en seguida.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de la Fórmula (I), cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (V):



en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente, e Y es un grupo protector de hidroxilo, o un derivado funcional del mismo, con un compuesto de la Fórmula (VI):

103



(VI)

5

en donde R₃ y R₄ son como se definen anteriormente, y n es igual a 1, y cuando se requiera, convertir los compuestos resultantes obtenidos en forma libre hasta las formas de sal, o *viceversa*.

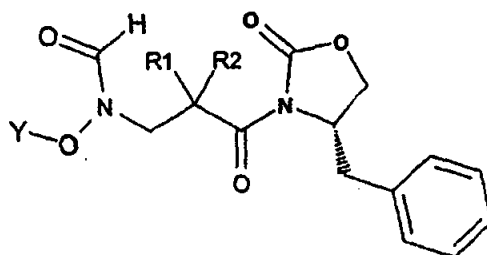
Los derivados funcionales de los compuestos de la Fórmula (V) incluyen, por ejemplo, cloruro de ácido, anhídrido de ácido, o un éster activado.

Las reacciones anteriores se pueden llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos que se encuentran más adelante. La reacción convenientemente se puede llevar a cabo en la presencia de una base, y luego es seguida por hidrogenación, de preferencia en la presencia de un catalizador de hidrogenación. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, base de Hunig (es decir, di-isopropil-etil-amina), y bases inorgánicas, tales como bicarbonato de sodio. El catalizador de hidrogenación, de preferencia un catalizador de paladio, por ejemplo paladio sobre carbón o negro de paladio, se puede agregar entonces al producto resultante, por ejemplo, después de la concentración, y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno, por ejemplo, durante aproximadamente 16 a aproximadamente 24 horas. El catalizador de paladio se puede agregar de preferencia de

106

aproximadamente el 5 por ciento molar a aproximadamente el 10 por ciento molar del producto concentrado.

Los compuestos de la Fórmula (V), utilizados como materiales de partida, se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VII):



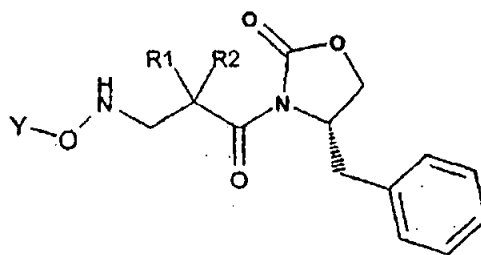
(VII)

en donde R_1 , R_2 , e Y son como se definen anteriormente, por ejemplo bajo condiciones básicas suaves, por ejemplo como se conoce en este campo. Típicamente, esta reacción se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto de la Fórmula (VII), por ejemplo en una mezcla de un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida, tolueno, dioxano, o CH_2Cl_2 , y agua, y se agrega peróxido de hidrógeno, y luego una solución acuosa de la base en agua a la mezcla enfriada. Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, y similares. La base se puede utilizar de preferencia en de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5 equivalentes al compuesto de la Fórmula (VII).

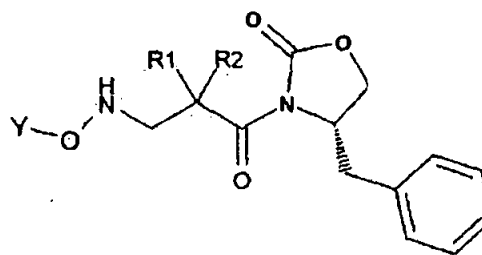
Los compuestos de la Fórmula (VII) se pueden producir, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VIII),

107

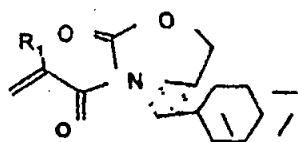
en donde R_1 , R_2 , e Y son como se definen anteriormente, con ácido fórmico como se conoce en este campo. La reacción típicamente se puede llevar a cabo, por ejemplo, a 0°C , mediante la adición de una solución de anhídrido acético en ácido fórmico a una solución de un compuesto de la Fórmula (VIII) en ácido fórmico.



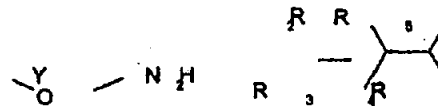
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

(XII)

Los compuestos de la Fórmula (VIII) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (IX), en donde R_1 , R_2 , e Y son como se definen anteriormente, con una solución de ácido p-toluen-sulfónico, en un solvente orgánico inerte, y una solución de Na_2CO_3 , por ejemplo 1M, como se conoce en la materia.

Los compuestos de la Fórmula (IX) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (X), en donde R_1 es como se define anteriormente, con un compuesto hidroxiprottegido de la Fórmula (XI), en donde Y es arilo, alquilo,

108

aralquilo, o sililo, como se conoce en la técnica.

El compuesto de la Fórmula (X) se puede producir, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (XII) con cloruro de pivaloilo, en donde R_4 es como se define anteriormente, como se conoce en este campo.

Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente.

Todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones citadas en esta solicitud, se incorporan a la presente como referencia en su totalidad para todos los propósitos, hasta el mismo grado como si cada patente, solicitud de patente, o publicación individual fuera así denotada individualmente.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOH, HOAc	=	Ácido acético.
Ac ₂ O	=	Anhídrido acético.
BOC, Boc	=	Terbutiloxi-carbonilo.
20 DCM	=	Dicloro-metano.
DIEA	=	Di-isopropil-etil-amina.
DMF	=	Dimetil-formamida.
DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo.
Et	=	Etilo.
25 EtOAc	=	Acetato de etilo.

709

	Fmoc, Fmoc	=	9-fluorenil-metiloxi-carbonilo.
	HATU	=	Hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio.
	MCPBA	=	Ácido meta-cloroperoxi-benzoico.
5	Me	=	Metilo.
	MeOH	=	Metanol.
	MMP	=	Metaloproteinasa de matriz.
	NVOM	=	Nitroveratriloxi-metil-éter.
	p-TSA	=	Ácido p-toluen-sulfónico.
10	RT	=	Temperatura ambiente.
	TFA	=	Ácido trifluoro-acético.
	tBu	=	Butilo terciario.
	THF	=	Tetrahidrofurano.
	THP	=	2-tetrahidropiranilo.
15	TsOH ó p-TSA	=	Ácido toluen-sulfónico.

ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL

Los compuestos de esta invención se pueden hacer mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción mostrados más adelante.

20 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles con los proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, California, EUA), Emka-Chemie, o Sigma (St. Louis, Missouri, EUA), o bien se
25 preparan mediante los métodos conocidos por los expertos en este

A10

campo, siguiendo los procedimientos estipulados en las referencias, tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden hacer diferentes modificaciones a estos esquemas, y serán sugeridas para un experto en la técnica habiéndose referido a esta divulgación.

Los materiales de partida y los intermediarios de la reacción se pueden aislar y purificar, si se desea, empleando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitándose a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Estos materiales se pueden caracterizar empleando medios convencionales, incluyendo las constantes físicas y los datos espectrales.

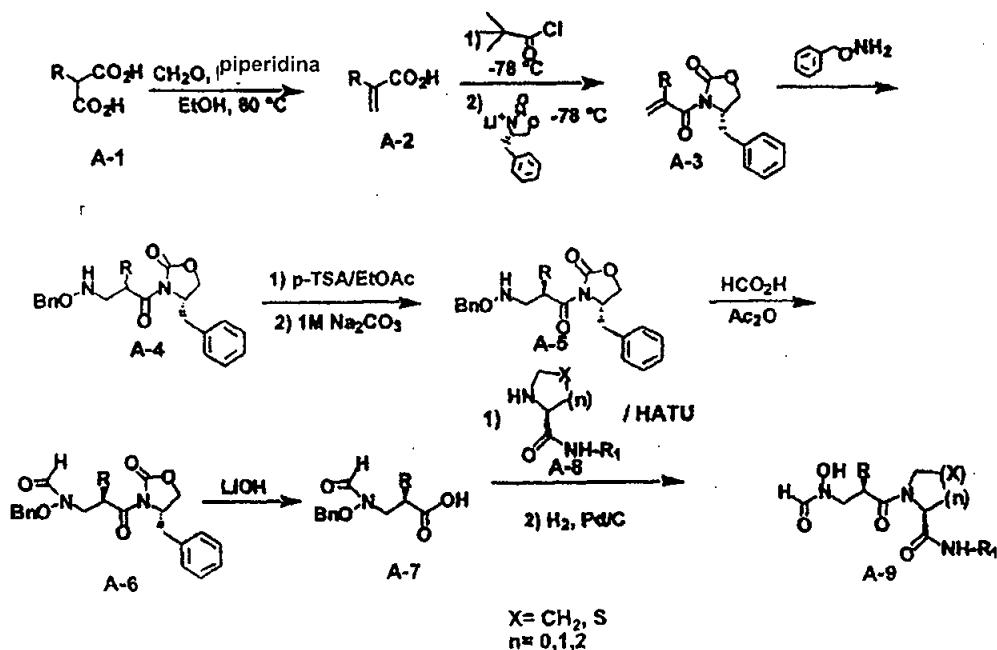
20 Preparación de los Compuestos de la Fórmula (I)

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica de la química orgánica. Los procedimientos sintéticos representativos para la preparación de los compuestos de la presente invención se ilustran y se describen con detalle más adelante. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I)

se pueden preparar como se describe en los siguientes Esquemas A-B.

Procedimiento General A: Síntesis de la amida del ácido 1-{2(R)-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-alcanoil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico:

5



10

15 **Paso 1:** Ácido 2-n-butil-acrílico (A-2).

A una solución del ácido alquil-malónico A-1 (R = butilo normal (107.4 milimoles)) en etanol (200 mililitros), se le agrega piperidina 812.7 mililitros, 128.8 milimoles, 1.2 equivalentes), y formaldehído acuoso al 37 por ciento (40.0 mililitros, 536.9 milimoles, 5 equivalentes). La solución se calienta a 80°C, durante cuyo tiempo, aparece un precipitado, y luego se vuelve a disolver gradualmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante la noche, y luego se enfría a temperatura ambiente (rt). Los solventes se remueven bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava sucesivamente con HCl 1M y salmuera, se

20

25

A12

seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtra. El filtrado se concentra para dar el compuesto del título A2 como un aceite transparente.

Paso 2: 4-bencil-3-(2-butil-acriloil)-oxazolidin-2-ona (A-3).

El ácido 2-n-butil-acrílico (9.90 gramos, 77.2 milimoles, y 1
5 equivalente) se disuelve en tetrahidrofurano seco (260 mililitros), y se enfría a -78°C bajo un manto de nitrógeno. Se agregan base de Hunig (17.5 mililitros, 100.4 milimoles, 1.3 equivalentes) y cloruro de pivaloilo (9.5 mililitros, 77.2 milimoles, 1 equivalente), a una
10 velocidad tal que la temperatura permanece debajo de -60°C . La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos, se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas, y finalmente se vuelve a enfriar a -78°C .

En un matraz separado, la (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (13.49 gramos, 77.24 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano seco
15 (150 mililitros), y se enfría a -78°C bajo un manto de nitrógeno. Se agrega lentamente n-butil-litio (solución de 2.5M en hexanos, 30.9 mililitros, 77.2 milimoles, 1 equivalente) a -78°C , y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El anión resultante se transfiere lentamente por medio de una cánula al recipiente de
20 reacción original. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apaga con KHCO_3 1M, y los solventes se remueven bajo presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4
25 anhidro, se filtra, y se concentra, para dar un aceite amarillo, el cual

113

se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar el compuesto del título A3 como un sólido blanco (15.0 gramos, 52.2 milimoles, 68 por ciento).

- 5 **Paso 3:** 4-bencil-3-[2-benciloxi-amino-metil]-hexanoil]-oxazolidin-2-ona (sal de ácido p-toluen-sulfónico).

El compuesto A3 (8.25 gramos, 28.7 milimoles) se mezcla con O-bencil-hidroxilamina (7.07 gramos, 57.4 milimoles, 2 equivalentes), y se agita durante 40 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se disuelve en acetato de etilo, y se agrega ácido p-toluen-sulfónico (21.84 gramos, 114.8 milimoles, 4 equivalentes) para precipitar el exceso de O-bencil-hidroxilamina como un sólido blanco. El sólido blanco se filtra, y el filtrado se concentra para dar un aceite amarillo crudo (el análisis de HPLC indicó una pequeña traza de material de partida). La carga del aceite amarillo crudo con un exceso de dietil-éter, y el enfriamiento a 0°C durante 30 minutos, dan un sólido, el cual se recolecta mediante filtración, y se seca al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (un solo diastereómero).

- 15 20 **Paso 4:** 4-bencil-3-[2-(benciloxi-amino-metil)-hexanoil]-oxazolidin-2-ona (A-5).

A una solución de la sal de p-TSA (22.9 gramos, 39.3 milimoles) disuelta en acetato de etilo (400 mililitros), se le agregó Na₂CO₃ 1M (200 mililitros, 5 equivalentes), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la capa

MM

acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron, para dar el compuesto del título como un aceite pálido opaco (15.8 gramos, 36.6 milimoles, 98 por ciento).

5 **Paso 5:** N-[2-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-hexil]-N-benciloxi-formamida (A-6).

Una solución del compuesto A-5 (5.38 gramos, 13.1 milimoles, 1 equivalente) en ácido fórmico (7.4 mililitros, 196.6 milimoles, 15 equivalentes) se enfría a 0°C bajo un manto de nitrógeno. En un
10 matraz separado, el ácido fórmico (7.4 mililitros, 196.6 milimoles, 15 equivalentes) se enfría a 0°C bajo un manto de nitrógeno, y se agrega por goteo anhídrido acético (2.47 mililitros, 26.2 milimoles, 2 equivalentes). La solución se agita a 0°C durante 15 minutos. El
15 anhídrido mixto resultante se transfiere lentamente mediante una jeringa al recipiente de reacción original. La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentra, se absorbe en dicloro-metano, y se lava sucesivamente con NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra, para dar un
20 aceite opaco, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo = 2:1, y luego dicloro-metano:acetona = 9:1), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Paso 6: Ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico (A-7).

25 El compuesto A-6 (0.163 gramos, 0.372 milimoles, 1

(15)

equivalente) se disuelve en tetrahidrofurano (4.5 mililitros) y agua (1.5 mililitros), y se enfría a 0°C. Se agrega por goteo peróxido de hidrógeno (al 30 por ciento en agua, 228 microlitros, 2.23 milimoles, 6 equivalentes), seguido por la adición lenta de una solución de hidróxido de litio (0.019 gramos, 0.446 milimoles, 1.2 equivalentes) en agua (350 microlitros). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción básica se apaga con resina Amberlite IR-120 (H⁺) a un pH de 4 a 5, a 0°C. La resina se filtra y se enjuaga con acetato de etilo. La mezcla se concentra para remover el tetrahidrofurano, y luego se absorbe en acetato de etilo. La capa acuosa se separa, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra, para dar un aceite opaco, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (diclorometano:acetona = 4:1, y luego acetona:metanol = 99:1), para proporcionar el compuesto del título A7 como un aceite incoloro.

Paso 7: Amida del ácido 1-[2-{(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico.

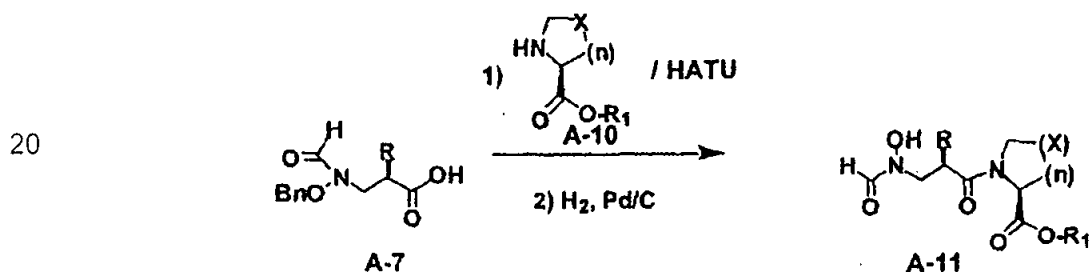
A una solución del compuesto A-7 (0.90 gramos, 0.680 milimoles, 1 equivalente) en dioxano seco (4 mililitros) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregan sucesivamente base de Hunig (391 microlitros, 2.24 milimoles, 3.3 equivalentes), la amina A-8 (0.748 milimoles, 1.1 equivalentes), y HATU (0.284 gramos, 0.748 milimoles, 1.1 equivalentes). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se divide entre acetato de etilo y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se

lava con salmuera y NaHCO_3 saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (dicloro-metano:acetona = 3:1), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

5 **Paso 2:** Amida del ácido 1-{2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico (A-9).

Se agrega Pd-C (0.059 gramos, 0.1 equivalentes) a una solución del compuesto anterior (0.550 milimoles, 1 equivalente), en una solución de 1:1 de acetato de etilo/etanol (12 mililitros) bajo un manto de nitrógeno. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. El catalizador se remueve mediante filtración a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica mediante TLC de preparación (dicloro-metano:acetona = 2:1), para dar el compuesto del título como un sólido amorfo (0.121 gramos, 0.334 milimoles, 61 por ciento).

Procedimiento General B: Síntesis del éster de 1-{2(R)-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-alcanoil}-pirrolidin-2(S)-carboxilato



X = CH_2 , -S-, -CH(OH)-, -CH(OR)-, - CF_2 -, ó -CH(F)-; n = de 0 a 3.

25 **Paso 1:** Éster del ácido 1-{2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico.

VA

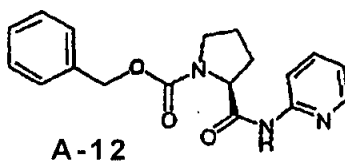
A una solución del compuesto A-7 (0.680 milimoles, 1 equivalente) en dioxano seco (4 mililitros) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregan sucesivamente base de Hunig (391 microlitros, 2.24 milimoles, 3.3 equivalentes), la amina A-10 (0.748 milimoles, 1.1 equivalentes), y HATU (0.284 gramos, 0.748 milimoles, 1.1 equivalentes). El procesamiento y la purificación usuales proporcionan el compuesto del título.

Paso 2: Éster del ácido 1-{2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico (A-11).

Se agrega Pd-C (0.059 gramos, 0.1 equivalentes) a una solución del compuesto anterior (0.550 milimoles) en una solución de 1:1 de acetato de etilo/etanol (12 mililitros) bajo un manto de nitrógeno. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. El catalizador se remueve mediante filtración a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica mediante TLC de preparación (dicloro-metano:acetona = 2:1), para dar el compuesto del título.

Procedimiento General C: Preparación de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico (A-8) ($X = CH_2$, $n=1$, $R_1 = 2$ -piridilo).

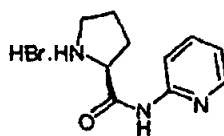
Paso 1: Bencil-éster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico.



118

Una solución del Z-procloruro (5.0 gramos, 18.7 milimoles, 1 equivalente) en piridina (40 mililitros) se enfría a 0°C bajo un manto de nitrógeno. Se agrega por goteo 2-amino-piridina (5.27 gramos, 56.0 milimoles, 3 equivalentes) en piridina (10 mililitros). La mezcla
5 resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se concentra. El aceite residual se disuelve en acetato de etilo, y se lava sucesivamente con agua, ácido cítrico al 10 por ciento, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra, para dar el compuesto del título
10 (4.21 gramos, 13.0 milimoles, 69 por ciento) como un sólido opaco.

Paso 2: Sal de ácido bromhídrico de la (piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico.



15

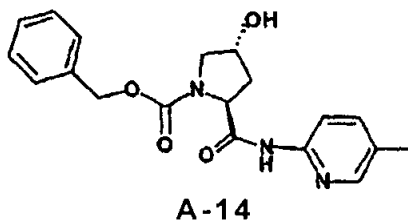
A-13

Una solución del compuesto anterior (4.21 gramos, 13.0 milimoles, 1 equivalente) en ácido acético (65 mililitros) a temperatura ambiente, se trata con HBr (5.7 M, al 33 por ciento en
20 ácido acético, 110 mililitros, 649 milimoles, 50 equivalentes), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La carga de la mezcla de reacción con un exceso de dietil-éter, y el enfriamiento a 0°C durante 30 minutos, dan un sólido, el cual se recolecta mediante filtración, y se seca al vacío, para proporcionar el
25 compuesto del título como un polvo castaño.

119

Procedimiento General D: 5-(metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-hidroxi-pirrolidin-2-S-carboxílico.

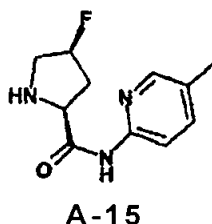
5



El acoplamiento de la prolina protegida por O-terbutilo (1 milimol) con la 5-picolina (1.5 milimoles) en dimetil-formamida (5 mililitros) bajo HATU (1.3 milimoles) y la condición con N,N-di-
10 isopropil-etil-amina (5 milimoles), seguido por la remoción del O-terbutilo con ácido trifluoro-acético/dicloro-etano (1:1), proporcionan el compuesto del título en un rendimiento del 85 por ciento.

Procedimiento General E: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-S-fluoro-pirrolidin-2-S-carboxílico.

15



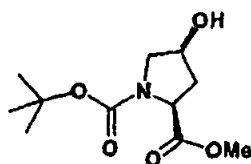
El compuesto de hidroxilo anterior (2 milimoles) en cloruro de metileno (20 mililitros) se trata con trifluoruro de N',N-di-etil-amino-azufre (DAST; 4 milimoles) a -70°C. Luego la mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 16 horas, y se lava
20 con una solución acuosa fría de bicarbonato de sodio, se seca, y se concentra bajo presión reducida. Se purifica en cromatografía en
25 columna de gel de sílice, para dar el derivado N-protegido, el cual,

170

después del tratamiento con HBr-AcOH, proporciona un compuesto de amino.

Procedimiento General F: 2-metil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-S-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

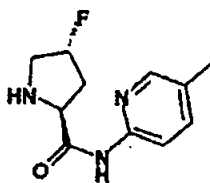
5



A-16

A una solución del compuesto de trans-4-hidroxilo (1 milimol),
10 trifenil-fosfina (1.5 milimoles), y ácido benzoico (1.5 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se le agrega azo-dicarboxilato de N,N-di-isopropilo (1.5 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) por goteo a 0°C. Se deja agitándose a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se
15 disuelve en éter. Se enfría con hielo para precipitar el óxido de fosfina, el cual se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El material crudo se trata con metóxido de sodio metanólico durante 2 horas a 0°C, para dar el compuesto de cis-hidroxilo del título.

20 **Procedimiento General G:** (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-fluoro-pirrolidin-2-S-carboxílico.



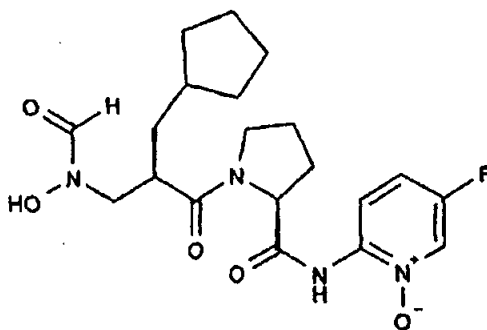
A-17

25

121

La fluoración del cis-hidroxilo anterior proporciona el derivado de trans-4-flúor, el cual, después de la saponificación, da el ácido correspondiente. La amina se prepara a partir del terbutil-éster del ácido 4-R-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico y la 5-metil-piridin-2-il-amina bajo condiciones con HATU, para dar el derivado de amida de prolina, el cual, después de su tratamiento con HCl 4M en dioxano, proporciona la amina deseada.

Ejemplo 1: (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-[2-ciclopentil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-pirrolidin-2-carboxílico.

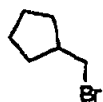


A-18

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 3-benciloxi-formil-amino-2-ciclopentil-metil-propiónico A7 (R = ciclopentil-metilo), y la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n=1, R₁ = 5-fluoro-2-piridilo).

El ácido 2-ciclopentil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico se prepara a partir del ácido ciclopentil-metil-malónico, como se describe en seguida.

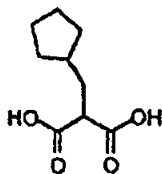
122

Bromo-metil-ciclopentano**A-18a**

5 Una solución del ciclopentano-metanol (48.5 gramos, 484 milimoles), Et_3N (88.0 mililitros, 631 milimoles), y tetrahidrofurano anhidro (1 litro), se enfría a 4°C , y se agita bajo nitrógeno. Se agrega lentamente cloruro de metan-sulfonilo (45.0 mililitros, 581 milimoles) a la solución en agitación, mientras que se mantiene a

10 10°C . La mezcla se agita durante 1 hora adicional a 10°C , y se agrega lentamente LiBr (300.0 gramos, 3,454 milimoles) (exotérmica). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Se agrega agua para disolver la

15 sal, y la mezcla se extrae con Et_2O . Las capas de Et_2O se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , y se concentran cuidadosamente (a 25°C , y a 100 torr). El producto crudo se purifica mediante destilación al vacío (35°C a 1 torr, y el compuesto deseado es la primera fracción que se va a recolectar). Esto da el bromo-metil-ciclopentano (31.4 gramos, rendimiento del 40 por ciento) como un aceite incoloro.

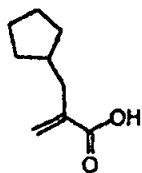
Ácido 2-ciclopentil-metil-malónico**A-18b**

25 Una solución de malonato de dietilo (36.91 gramos, 230.4

m3

milimoles), metanol anhidro (400 mililitros), y NaOMe (al 25 por ciento en metanol, 49.79 gramos, 230.4 milimoles), se agita a reflujo durante 1 hora bajo nitrógeno. Se agrega a la mezcla el bromo-metil-ciclopentano (31.31 gramos, 192.0 milimoles), y se agita durante 3 horas adicionales. Se agrega una solución de NaOH (23.04 gramos, 576.0 milimoles) en agua (400 mililitros), y la mezcla se agita durante 1 hora adicional a reflujo. La mezcla se enfría, se diluye con agua, y se extrae con éter. La capa de éter se desecha, y la capa acuosa se acidifica con HCl 1N a un pH = 1. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas de EtOAc se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran. Esto da el ácido 2-ciclopentil-metil-malónico (21.0 gramos, rendimiento del 59 por ciento) como un sólido blanco.

Ácido 2-ciclopentil-metil-acrílico



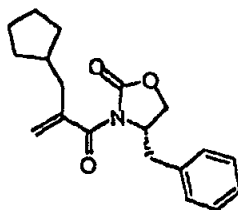
A-18c

Una mezcla del ácido 2-ciclopentil-metil-malónico (24.90 gramos, 133.7 milimoles), piperidina (15.9 mililitros, 160.8 milimoles), formaldehído acuoso al 37 por ciento (51.0 mililitros, 647.2 milimoles), y EtOH (250 mililitros), se agita a reflujo durante 16 horas. La reacción se apaga con HCl 1N hasta un pH=1, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas de EtOAc se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran. El producto crudo se purifica

124

mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2 , acetona al 10 por ciento en dicloro-metano), lo cual da el ácido 2-ciclopentil-metil-acrílico (17.65 gramos, rendimiento del 86 por ciento) como un aceite.

5 **4-bencil-3-(2-ciclopentil-metil-acriloil)-oxazolidin-2-ona**



10 **A-18d**

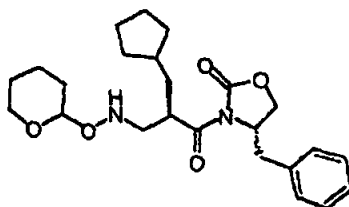
El ácido 2-ciclopentil-metil-acrílico (17.65 gramos, 114.5 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano anhidro (200 mililitros), y se enfría a -78°C bajo nitrógeno. Se agregan consecutivamente N,N-di-isopropil-etil-amina (25.9 mililitros, 148.7 milimoles) y cloruro de trimetil-acetilo (14.1 mililitros, 114.5 milimoles), a una velocidad tal que la temperatura permanece debajo de -60°C , y que se controla el desprendimiento de gas. La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se vuelve a enfriar hasta -78°C .

20 En un matraz separado, la (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (20.30 gramos, 114.6 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano anhidro (400 mililitros), y se enfría a -78°C bajo nitrógeno. Se agrega lentamente BuLi (2.5 M, 45.8 mililitros, 114.5 milimoles) a -78°C , y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El anión
25 resultante se transfiere lentamente por medio de una cánula hasta el

MS

recipiente de reacción original. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche a temperatura ambiente (16 horas). La mezcla de reacción se apaga con KHCO_3 1M, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y se concentran, para dar un aceite amarillo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2 , EtOAc al 20 por ciento en hexano), para dar la 4-bencil-3-(2-ciclopentil-metil-acriloil)-oxazolidin-2-ona (22.9 gramos, 64 por ciento) como un aceite.

10 **4-bencil-3-[2-ciclopentil-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloxi-amino)-propionil]-oxazolidin-2-ona**

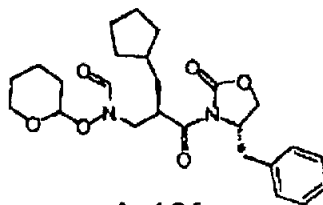


A-18e

La 4-bencil-3-(2-ciclopentil-metil-acriloil)-oxazolidin-2-ona (22.90 gramos, 73.1 milimoles) y la O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (34.24 gramos, 292.3 milimoles), se combinan y se agitan a 45°C durante 48 horas bajo nitrógeno. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO_2 , EtOAc al 30 por ciento en hexano), lo cual da la 4-bencil-3-[2-ciclopentil-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloxi-amino)-propionil]-oxazolidin-2-ona (21.65 gramos, rendimiento del 69 por ciento) como un aceite.

126

N-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-ciclopentil-metil-3-oxo-propil]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-formamida

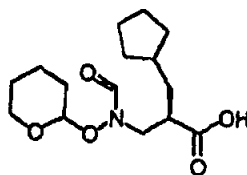


A-18f

Una mezcla de ácido fórmico (45.0 mililitros, 1,193 milimoles) y anhídrido acético (90.0 mililitros, 952 milimoles) se agita a 50°C durante 1 hora bajo nitrógeno. Un segundo matraz se carga con la 4-bencil-3-[2-ciclopentil-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi-amino)-propionil]-oxazolidin-2-ona (21.62 gramos, 50.2 milimoles), Et₃N (170.0 mililitros, 1,220 milimoles), y dicloro-metano anhidro (450 mililitros). Esta segunda mezcla se enfría a 4°C bajo nitrógeno, y la solución de ácido mixta se agrega lentamente al segundo matraz, mientras que se mantienen 10°C. La mezcla combinada se agita durante 30 minutos a 10°C, se apaga y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrae con dicloro-metano. Las capas de dicloro-metano se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO₂, EtOAc al 50 por ciento en hexano), lo cual da la N-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-ciclopentil-metil-3-oxo-propil]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-formamida (20.10 gramos, rendimiento del 87 por ciento) como un aceite.

Ácido 2-ciclopentil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico

179

**A-18g**

5 La N-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-ciclopentil-metil-3-oxo-propil]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-formamida (3.65 gramos, 7.96 milimoles), tetrahidrofurano (125 mililitros), y agua (40 mililitros), se enfría a 4°C. A esta mezcla se le agregan H₂O al 30 por ciento (5.2 mililitros, 50.90 milimoles) y monohidrato de LiOH (0.40 gramos, 9.53 milimoles), respectivamente. La mezcla de reacción se agita durante 10 1.5 horas. La mezcla se apaga lentamente con Na₂SO₃ 0.5M, mientras que se mantiene la temperatura debajo de 15°C con un baño de hielo. La mezcla apagada se agita durante 30 minutos adicionales, se concentra al vacío hasta que se remueve el solvente 15 de tetrahidrofurano, y se lava con EtOAc. La mezcla de reacción básica se acidifica con resina Amberlite IR-120 (H⁺) hasta un pH = 4.5. Se agrega salmuera a la solución ácida, y la mezcla combinada se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas del lavado de la solución ácida se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran al 20 vacío. Esto da el ácido 2-ciclopentil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico (1.20 gramos, rendimiento del 50 por ciento) como un aceite.

Ácido 3-(benciloxi-formil-amino)-2-ciclopentil-metil-propiónico.

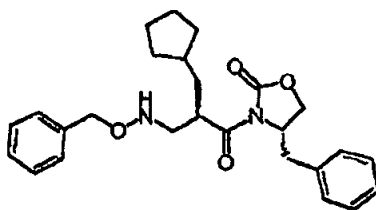
Se prepara a partir del ácido 2-ciclopentil-metil-acrílico y la O-bencil-hidroxilamina, como se describe para la síntesis del bloque de 25

128

construcción protegido por O-THp correspondiente.

4-bencil-3-(3-benciloxi-amino-2-ciclopentil-metil-propionil)-oxazolidin-2-ona

5

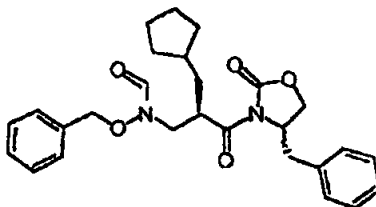


A-18h

10

N-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-ciclopentil-metil-3-oxo-propil]-N-benciloxi-formamida (compuestos A-G, en donde: R_1 = ciclopentil-metilo, PG_1 = bencilo).

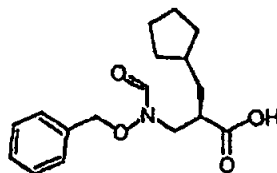
15



A-18i

Ácido 3-(benciloxi-formil-amino)-2-ciclopentil-metil-propiónico

20

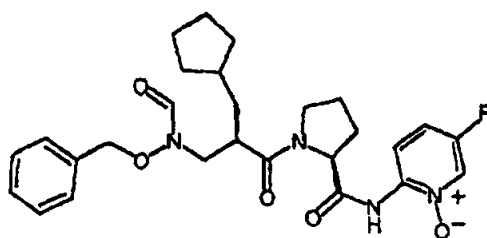


A-18k

25

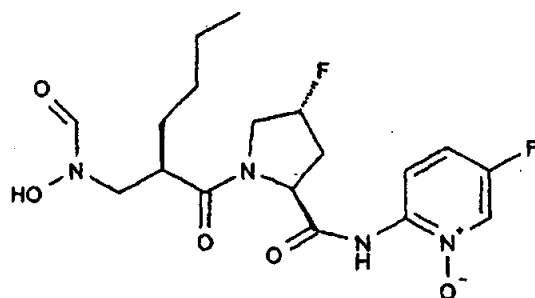
(5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-[3-benciloxi-formil-amino)-2-ciclopentil-metil-propionil]-pirrolidin-2-carboxílico.

1791



A-181

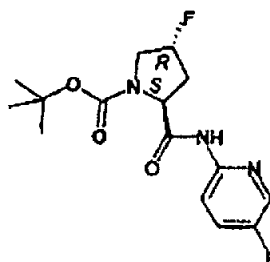
Ejemplo 2: (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 4-fluoro-1-{2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico.



A-19

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal), y la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 5-fluoro-2-piridilo).

[2-amino-5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 4-trans-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.

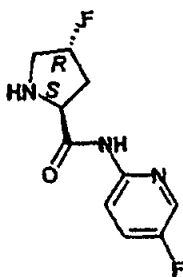


A-19a

130

A una solución en dimetil-formamida (15 mililitros) de Boc-L-Pro-4-F-OH (2.5 gramos, 10.73 milimoles, 1 equivalente), se le agrega base de Hunig (di-isopropil-etil-amina, abreviado como DIEA) (6.73 mililitros, 38.61 milimoles, 3.6 equivalentes), y la mezcla se enfria a 0°C. Esto es seguido por la adición de 2-amino-5-fluoro-piridina (1.44 gramos, 12.87 milimoles, 1.2 equivalentes), y HATU (4.89 gramos, 12.87 milimoles, 1.2 equivalentes) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se divide entre un exceso de acetato de etilo y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con salmuera y NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo = 1:0-7:3) para dar el compuesto del titulo como un jarabe incoloro (2.5 gramos, 71 por ciento).

[2-amino-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 4-trans-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido clorhídrico).

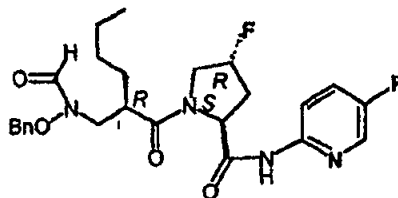
**A-19b**

La Boc-prolina-4-fluoro-piridin-amida (1 gramo, 3.06 milimoles, 1 equivalente) se trata con HCl 4N/dioxano (30 mililitros, 120 milimoles, 40 equivalentes) a temperatura ambiente, y se deja

131

agitándose durante 16 horas. La mezcla se concentra, y el residuo se co-evapora con tolueno dos veces, y se concentra para dar un sólido color rosado-púrpura (1 gramo).

**(2-amino-5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-[(benciloxi-
formil-amino)-metil]-hexanoil}-4-trans-fluoro-pirrolidin-2-
carboxílico.**



A-19c

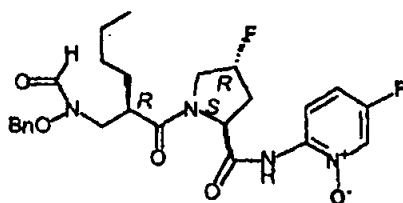
A una solución en dimetil-formamida (10 mililitros) de la trans-fluoro-prolina-5-fluoro-amino-piridin-amida, sal de HCl (644 miligramos, 2.15 milimoles, 1.2 equivalentes), se le agregan sucesivamente base de Hunig (2 mililitros, 10.8 milimoles, 5 equivalentes), Verslacid VRI 172 (500 miligramos, 1.79 milimoles, 1 equivalente), y HATU (818 miligramos, 2.15 milimoles, 1.2 equivalentes) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se divide entre un exceso de acetato de etilo y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con salmuera y NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, en dicloro-metano:acetona (1:0-86.14), para dar el compuesto del título como un polvo blanco (630 miligramos, 72 por ciento). ES-MS: calculada para C₂₅H₃₀F₂N₄O₅

132

(504.53); encontrada: 505.4 [M+H].

(2-amino-5-fluoro-piridin-N-óxido-2-il)-amida del ácido 1-{2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-4-trans-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.

5

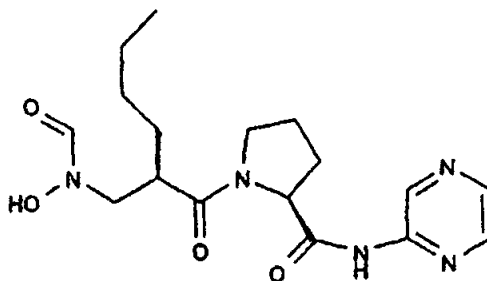


A-19d

10 A una solución en dicloro-metano del compuesto (1.25 gramos, 2.56 milimoles, 1 equivalente), se le agregó con éxito MCPBA (1.32 gramos, 7.68 milimoles, 3 equivalentes) a 0°C, y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se divide entre NaHCO₃ y la capa de dicloro-metano. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y
15 se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando dicloro-metano:acetona (1:0-9:1), para proporcionar el compuesto del título (1.2 gramos).

Ejemplo 3: Pirazin-2-il-amida del ácido 1-[2-{(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico.

20



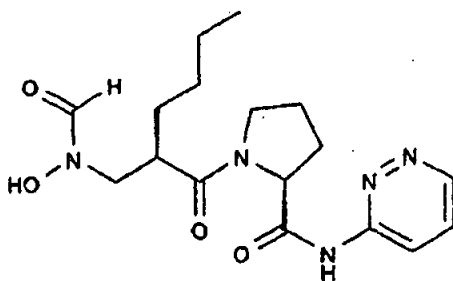
25

A-20

33

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R=butilo normal), y la pirazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n=1, R₁ = 2-pirazinilo).

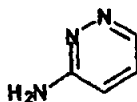
Ejemplo 4: Piridazin-3-il-amida del ácido 1-{2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico.



A-21

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[[formil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-amino]-metil]-hexanoico A-7 (R= butilo normal), y la piridazin-3-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n=1, 3-piridazinilo).

Paso 1: Piridazin-3-il-amina.



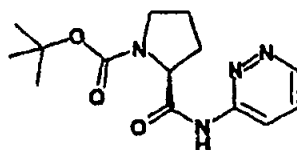
A-21a

A una solución de la 6-cloro-2-amino-piridazina (4 gramos) y NaOH (en polvo, 1.4 gramos) en etanol (150 mililitros), se le agrega Pd/C al 10 por ciento (0.6 gramos). La mezcla de reacción se agita

✓

bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se filtra a través de Celite, y se concentra el solvente. El residuo resultante se tritura con éter, para proporcionar el compuesto de amino conocido.

Paso 2: Terbutil-éster del ácido 2-(piridazin-3-il-carbamoyl)-
5 pirrolidin-2-carboxílico.

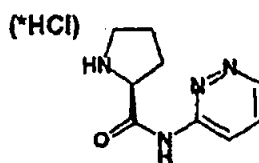


A-21b

10 A una solución de Boc-Pro-OH (1 equivalente) en dicloro-
metano a 0°C, se le agrega reactivo de Ghosez (1.1 equivalentes), y
la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. A esto se le
agrega la amina (1.1 equivalentes) en piridina, y la mezcla de
reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego
15 se concentra para remover todos los volátiles, y se vuelve a disolver
en un exceso de dicloro-metano. La capa orgánica se lava con ácido
citríco al 10 por ciento, salmuera, y NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄,
y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante
cromatografía por evaporación instantánea utilizando del 10 al 40 por
20 ciento de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el
compuesto del título. HPLC: YMC-Pak Pro C18, S-3 µm, 120A, 50 x
4.6 milímetros, I. D. Columna; eluyente en gradiente del 0 por ciento
al 90 por ciento de MeCN durante 8.5 minutos, 1.5 mililitros/minuto;
tiempo de retención = 4.14 minutos.
25 ES-MS: calculada para C₁₄H₂₀N₄O₃ (292); encontrada 293 [M+H].

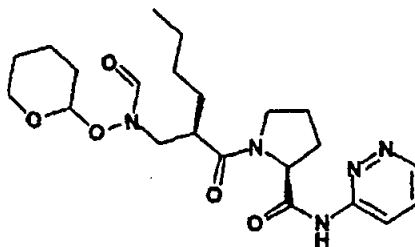
135

Paso 2: Piridazin-3-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico.



5 HPLC: YMC-Pak Pro C18, S-3 μ m, 120A, 50 x 4.6 milímetros I.D. Columna; eluyente en gradiente del 0 por ciento al 90 por ciento de MeCN durante 8.5 minutos, 1.5 mililitros/minuto; Tiempo de retención = 2.398 minutos. ES-MS: calculada para $C_9H_{12}N_4O$ (192.1); encontrada 193.2 [M+H].

10 **Paso 3:** Piridazin-3-il-amida del ácido 1-(2-{{formil-(tetrahidropiran-2-iloxi)-amino}-metil}-hexanoil)-pirrolidin-2-carboxílico.



15

El compuesto del título se prepara bajo condiciones de HATU, como se describe en el Procedimiento General A.

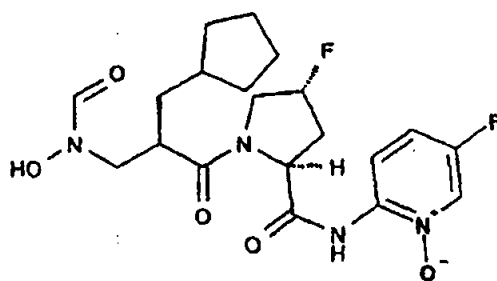
HPLC: YMC-Pak Pro C18, S-3 μ m, 120A, 50 x 4.6 milímetros, I. D. Columna; eluyente en gradiente del 20 por ciento al 90 por ciento de MeCN durante 8.5 minutos, 1.5 mililitros/minuto; tiempo de retención = 3.655 minutos.

ES-MS: calculada para $C_{22}H_{33}N_5O_5$ (447); encontrada 448 [M+H].

Ejemplo 5: (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-[2-ciclopentil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.

25

136



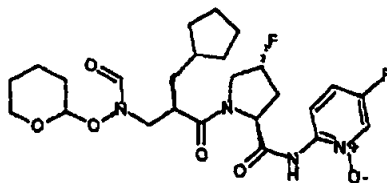
A-22

5

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclopentil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico, y la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidín-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 5-fluoro-2-piridilo).

10

(5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-ciclopentil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propionil}-4-fluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

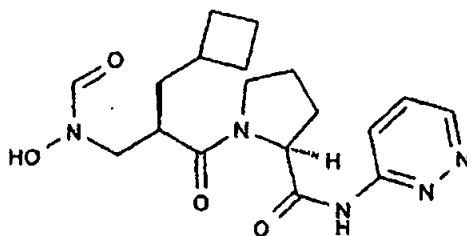


A-22a

15

Ejemplo 6: Piridazin-3-il-amida del ácido 1-[2-ciclobutil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-pirrolidín-2-carboxílico.

20



A-23

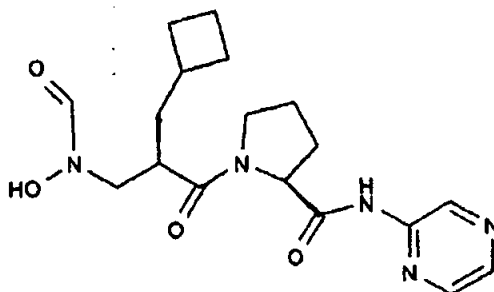
25

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el

132

Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R=ciclobutil-metilo), y la piridazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n=1, R₁ = 3-piridazinilo).

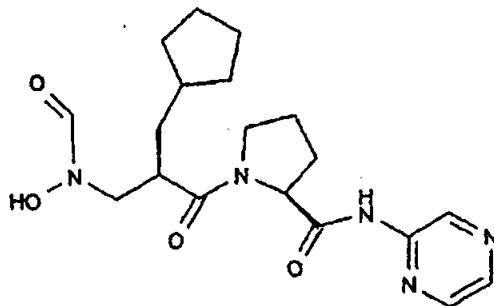
5 **Ejemplo 7:** Pirazin-2-il-amida del ácido 1-[2-ciclobutil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-pirrolidin-2-carboxílico.



A-24

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclobutil-metilo), y la pirazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n=1, R₁ = 2-pirazinilo).

Ejemplo 8: Pirazin-2-il-amida del ácido 1-[2-ciclopentil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-pirrolidin-2-carboxílico.

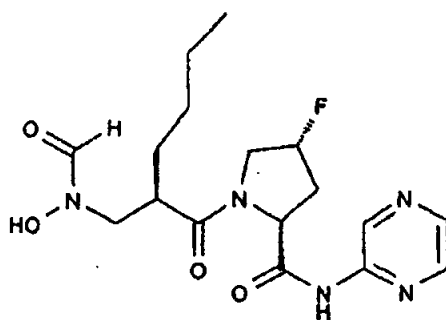


A-25

138

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclopentil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclopentil-metilo), y la pirazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n=1, R₁ = 2-pirazinilo).

Ejemplo 9: Pirazin-2-il-amida del ácido 4-fluoro-1-{2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico.

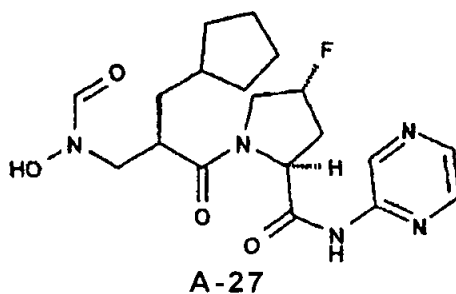


A-26

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal), y la pirazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 2-pirazinilo).

Ejemplo 10: Pirazin-2-il-amida del ácido 1-[2-ciclopentil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.

139

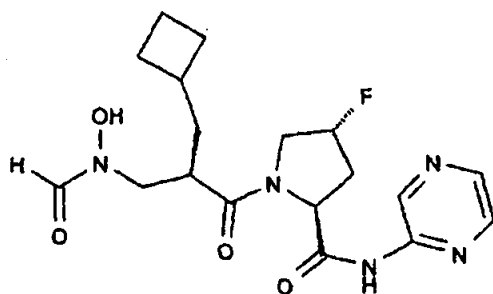


5

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclopentil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propiónico A-7 (R = ciclopentil-metilo), y la pirazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X= CHF, n=1, R₁ = 2-pirazinilo).

10

Ejemplo 11: Pirazin-2-il-amida del ácido 1-[2-ciclobutil-amino-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.



A-28

15

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclobutil-metilo), y la pirazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 2-pirazinilo).

20

El ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-

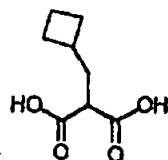
25

140

amino]-propiónico se prepara a partir del ácido 2-ciclobutil-metil-malónico, como se describe para la síntesis del derivado de ciclopentil-metilo correspondiente en el Ejemplo 1.

Ácido 2-ciclobutil-metil-malónico.

5

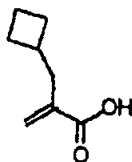


A-28a

El compuesto del título se prepara a partir del (bromo-metil)-
ciclobutano.

10

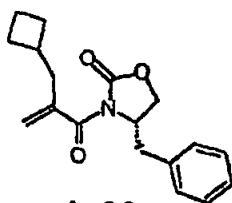
Ácido 2-ciclobutil-metil-acrílico.



15

A-28b

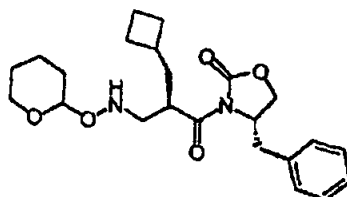
4-bencil-3-(2-ciclobutil-metil-acrilóil)-oxazolidin-2-ona.



20

A-28c

4-bencil-3-[2-ciclobutil-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi-amino)-propionil]-oxazolidin-2-ona.



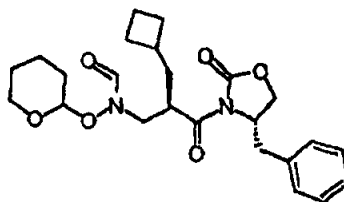
25

A-28d

7/11

N-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-ciclobutil-metil-3-oxo-propil]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-formamida.

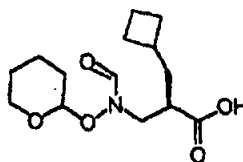
5



A-28e

10

Ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico.

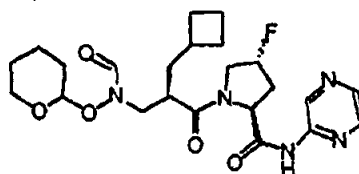


A-28f

15

Pirazin-2-il-amida del ácido 1-{2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propionil}-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.

20



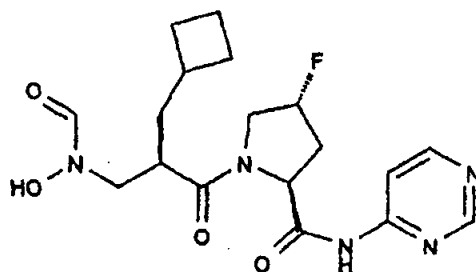
A-28g

25

Ejemplo 12: Pirimidin-4-il-amida del ácido 1-[2-ciclobutil-

502

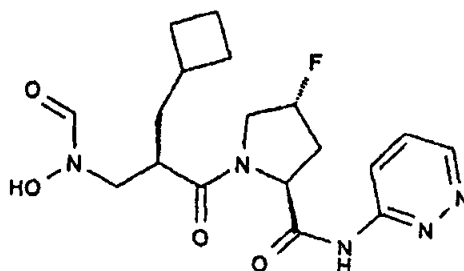
metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.



A-29

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclobutil-metilo), y la pirimidin-4-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 2-pirimidinilo).

Ejemplo 13: Piridazin-3-il-amida del ácido 1-[2-ciclobutil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.

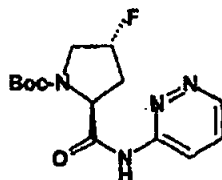


A-30

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclobutil-metilo), y la piridazin-3-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 3-piridazinilo).

103

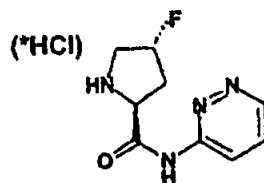
4-fluoro-2-(piridazin-3-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxilato de
(2S,4R)-terbutilo.



A-30a

A una solución de Boc-Pro(F)-OH (5 gramos, 21.46 milimoles, 1
equivalente) en dicloro-metano a 0°C, se le agrega Reactivo de
Ghosez (3.1 mililitros, 23.61 milimoles, 1.1 equivalentes), y la mezcla
de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. A esto se le agrega la
amina (2.65 gramos, 27.9 milimoles, 1.3 equivalentes) en piridina a
0°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente
durante 16 horas. Luego se concentra para remover todos los
volátiles, y se vuelve a disolver en un exceso de dicloro-metano. La
capa orgánica se lava con ácido cítrico al 10 por ciento, NaCl
(saturado), y NaHCO₃ (saturado), se seca sobre Na₂SO₄, y se
concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía
por evaporación instantánea utilizando del 10 al 15 por ciento de
acetona en dicloro-metano, para proporcionar el compuesto del
título.

(2S,4R)-4-fluoro-N-(piridazin-3-il)-pirrolidin-2-carboxamida

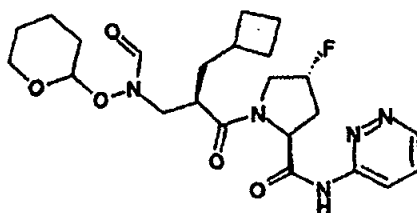


A-30b

JMM

La amida protegida por Boc se absorbe en HCl 4M/dioxano, y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se tritura con éter para dar los compuestos del título.

- 5 (2S,4R)-1-((2R)-3-ciclobutil-2-((N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-formamido)-metil)-propanoil)-4-fluoro-N-(piridazin-3-il)-pirrolidin-2-carboxamida.

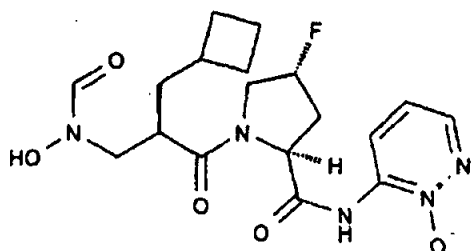


A-30c

- A una solución en dimetil-formamida fría (15 mililitros) del Verslacid (500 miligramos, 1.77 milimoles, 1 equivalente), se le agregan DIEA (1.7 mililitros, 9.72 milimoles, 5.5 equivalentes), amina.sal de HCl (550 miligramos, 1.943 milimoles, 1.1 equivalentes), y HATU (739 miligramos, 1.943 milimoles, 1.2 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se divide entre un exceso de acetato de etilo y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con NaCl saturado y NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando del 10 al 25 por ciento de acetona en dicloro-metano, para dar el compuesto del título (53 por ciento).

115

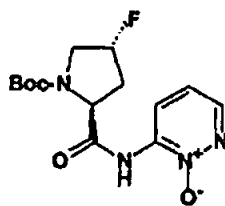
Ejemplo 14: (2-oxi-piridazin-3-il)-amida del ácido 1-[2-ciclobutil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.



A-31

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclobutil-metil-3-[formil-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclobutil-metilo), y la piridazin-1-oxo-3-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = N-óxido de 3-piridazinilo).

1-óxido de 6-((2S,4R)-1-(terbutoxi-carbonil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxamido)-piridazina.



A-31c

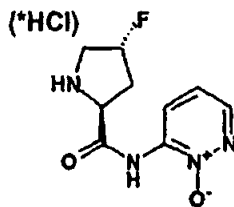
A una solución de Boc-Pro(F)-OH (2.047 gramos, 8.154 milimoles, 1 equivalente) en dicloro-metano a 0°C, se le agrega Reactivo de Ghosez (1.2 mililitros, 8.97 milimoles, 1.1 equivalentes), y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. A esto se le

126

agrega la amina (1.27 gramos, 11.42 milimoles, 1.4 equivalentes) en piridina a 0°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se concentra para remover todos los volátiles, y el residuo se disuelve en un exceso de dicloro-
5 metano. La capa orgánica se lava con ácido cítrico al 10 por ciento, NaCl (saturado), y NaHCO₃ (saturado), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea utilizando del 2 al 15 por ciento de acetona en dicloro-metano, para proporcionar el compuesto del título
10 (61 por ciento).

1-óxido de 6-((2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxamido)-piridazina.

15

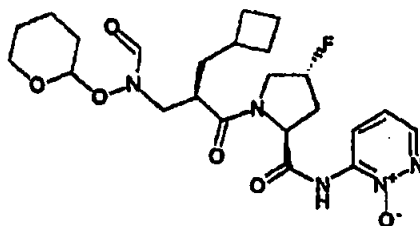


A-31d

La amida protegida por Boc se absorbe en HCl 4M/dioxano, y la
20 reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Todos los volátiles se remueven, y el residuo se tritura con éter para dar los compuestos del título.

**1-óxido de 6-((2S,4R)-1-((2R)-3-ciclobutil-2-((N-(tetrahidro-2H-
piran-2-iloxi)-formamido)-metil)-propanoil)-4-fluoro-pirrolidin-2-
25 carboxamido)-piridazina.**

147

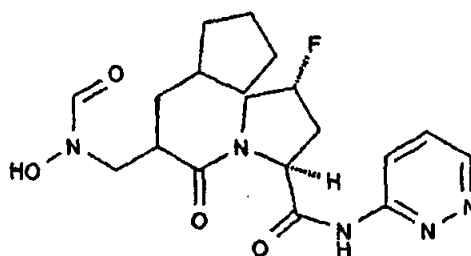


A-31e

A una solución en dimetil-formamida fría (20 mililitros) del
 Verslacid (571 miligramos, 2 milimoles, 1 equivalente), se le agregan
 10 DIEA (2.51 mililitros, 14.4 milimoles, 6 equivalentes), amina.sal de
 HCl (718 miligramos, 2.4 milimoles, 1.2 equivalentes), y HATU (913
 miligramos, 2.4 milimoles, 1.2 equivalentes). La mezcla de reacción
 resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La
 mezcla se divide entre un exceso de acetato de etilo y ácido cítrico
 15 al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con NaCl saturado y
 NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se
 concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de
 sílice utilizando del 10 al 20 por ciento de acetona en dicloro-
 metano, y luego utilizando del 2 al 8 por ciento de metanol en
 20 dicloro-metano, para dar el compuesto del título (44 por ciento). ¹H
 RMN (DMSO-d₆).

Ejemplo 16: Piridazin-3-il-amida del ácido 1-[2-ciclopentil-
 metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-
 carboxílico.

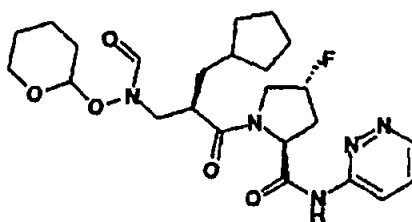
ms



A-32

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclopentil-metil-3-
 10 [formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclopentil-metilo), y la piridazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 3-piridazinilo).

(2S,4R)-1-((2R)-3-ciclopentil-2-((N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-formamido)-metil)-propanoil)-4-fluoro-N-(piridazin-3-il)-pirrolidin-
 15 2-carboxamida.

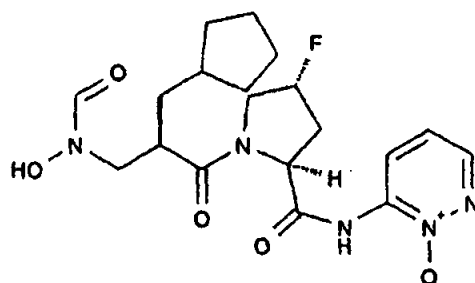


A-32b

Ejemplo 16: (2-oxi-piridazin-3-il)-amida del ácido 1-[2-ciclopentil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-
 25 pirrolidin-2-carboxílico.

149

5

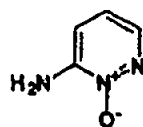


A-33

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclopentil-metil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propionilo A-7 (R = ciclopentil-metilo), y la piridazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = N-óxido de 3-piridazinilo).

1-óxido de 6-amino-piridazina.

15



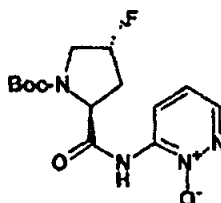
A-33a

A una solución de la 6-amino-piridazina en acetona, se le agrega una solución de MCPBA (1 equivalente) en acetona en una porción. La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se remueve, y se agrega éter al residuo. El sólido se filtra y se seca para proporcionar el compuesto del título. Éste se utiliza como tal en el siguiente paso.

1-óxido de 6-((2S,4R)-1-(terbutoxi-carbonil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxamido)-piridazina.

25

150

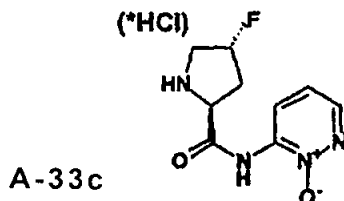


A-33b

5

A una solución de Boc-Pro(F)-OH (2.047 gramos, 8.154 milimoles, 1 equivalente) en dicloro-metano a 0°C, se le agrega Reactivo de Ghosez (1.2 mililitros, 8.97 milimoles, 1.1 equivalentes), y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. A esto, se le
 10 agrega la amina (1.27 gramos, 11.42 milimoles, 1.4 equivalentes) en piridina a 0°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se concentra para remover todos los volátiles, y el residuo se disuelve en un exceso de dicloro-metano. La capa orgánica se lava con ácido cítrico al 10 por ciento,
 15 NaCl (saturado), y NaHCO₃ (saturado), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea utilizando del 2 al 15 por ciento de acetona en dicloro-metano, para proporcionar el compuesto del título (61 por ciento).

20 1-óxido de 6-((2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxamido)-piridazina.



A-33c

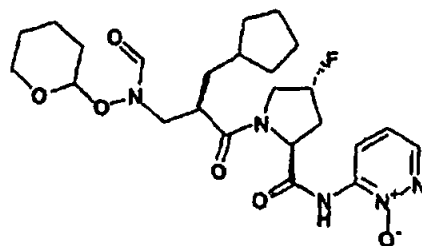
25

La amida protegida por Boc se absorbe en HCl 4M/dioxano, y la

151

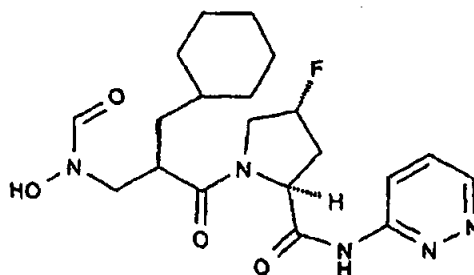
reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Todos los volátiles se remueve, y el residuo se tritura con éter para dar los compuestos del título.

1-óxido de 6-((2S,4R)-1-((2R)-3-ciclopentil-2-((N-(tetrahydro-2H-
5 piran-2-iloxi)-formamido)-metil)-propanoil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxamido)-piridazina.



A-33d

Ejemplo 17: Piridazin-3-il-amida del ácido 1-[2-ciclohexil-
metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propionil]-4-fluoro-pirrolidin-2-
carboxílico.

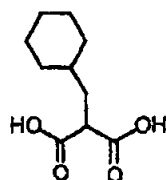


A-34

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclohexil-metil-3-[formil-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R = ciclohexil-metilo), y la piridazin-3-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CHF, n=1, R₁ = 3-piridazinilo).

El bloque de construcción del ácido 2-ciclohexil-metil-3-(formil-hidroxi-amino)-propiónico se prepara a partir del ácido 2-ciclohexil-metil-malónico, como se describe para la síntesis del ácido ciclohexil-metil-malónico correspondiente en el Ejemplo 1.

5 **Ácido 2-ciclohexil-metil-malónico.**

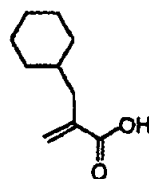


10

A-34a

El compuesto del título se prepara a partir de (bromo-metil)-ciclohexano.

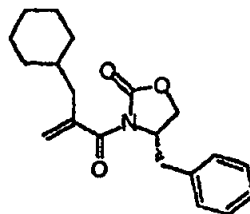
Ácido 2-ciclohexil-metil-acrílico.



15

A-34b

4-bencil-3-(2-ciclohexil-metil-acriloil)-oxazolidin-2-ona.



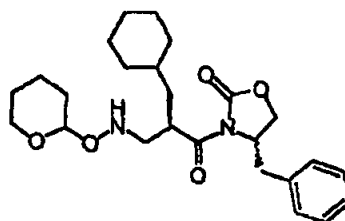
20

A-34c

25 **4-bencil-3-[2-ciclohexil-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi-amino)-**

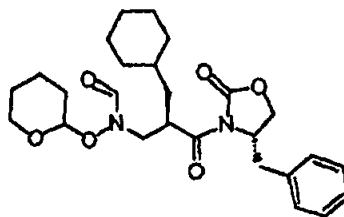
153

propionil]-oxazolidin-2-ona.



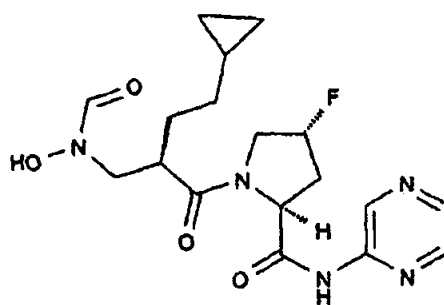
A-34d

N-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-ciclohexil-metil-3-oxo-propil]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-formamida.



A-34e

Ejemplo 18: Pirazin-2-il-amida del ácido 1-{4-ciclopropil-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-butiril}-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.



A-35

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-ciclopropil-etil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico A-7 (R =

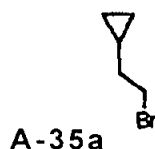
154

ciclopropil-etilo), y la pirazin-2-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 ($X = \text{CHF}$, $n=1$, $R_2 = 2\text{-pirazinilo}$).

El bloque de construcción del ácido 2-ciclopropil-etil-3-(formil-hidroxi-amino)-propiónico se prepara a partir del ácido 2-ciclopropil-etil-malónico, como se describe para la síntesis del ácido ciclopentil-metil-metil-malónico correspondiente en el Ejemplo 1.

(Bromo-etil)-ciclopropano

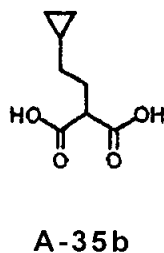
10



El compuesto del título se prepara a partir del 2-ciclopropil-etanol.

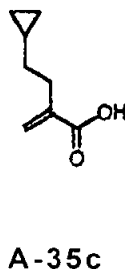
Ácido 2-ciclopropil-etil-malónico.

15



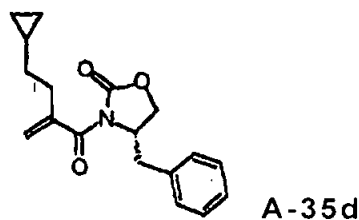
Ácido 2-ciclopropil-etil-acrílico.

20

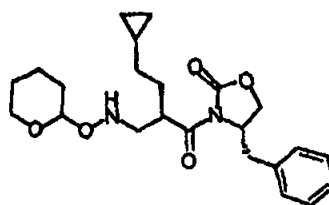


25 **4-bencil-3-(2-ciclopropil-etil-acriloil)-oxazolidin-2-ona.**

159



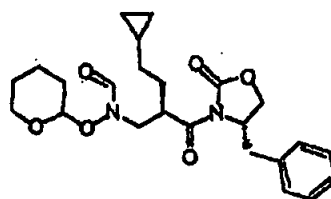
- 5 **N-bencil-3-[2-ciclopropil-etil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi-amino)-propionil]-oxazolidin-2-ona**



10

A-35e

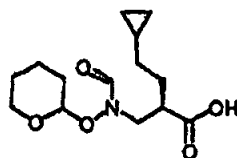
- N-{3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-ciclopropil-etil-3-oxo-propil}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-formamida.**



15

A-35f

- 20 **Ácido 2-ciclopropil-etil-3-[formil-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propiónico.**

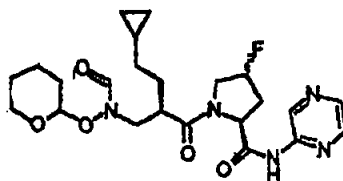


A-35g

- 25 **Pirazin-2-il-amida del ácido 1-{2-ciclopropil-etil-3-[formil-**

156

(tetrahidro-piran-2-iloxi)-amino]-propionil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico.



A-35h

Ejemplo 19: Inhibición de la actividad de la peptidil-desformilasa.

Se utiliza un ensayo acoplado de PDF/FDH (Lazennec y colaboradores, *Anal. Biochem.*, Volumen 224, páginas 180-182 (1997)). En este ensayo acoplado, el formato liberado por PDF a partir de su sustrato de fMAS, se oxida mediante la enzima de acoplamiento FDH, reduciendo una molécula de NAD^+ hasta NADH, lo cual provoca un incremento en la absorción a 340 nanómetros.

Todos los ensayos se llevan a cabo a temperatura ambiente en un regulador de HEPES 50 mM, pH de 7.2, NaCl 10 mM, 0.2 miligramos/mililitro de albúmina de suero bovino, en placas de microtitulación de 96 pozos de media área (Corning). La reacción se inicia mediante la adición de una mezcla de 0.5 unidades/mililitro de FDH, NAD^+ 1 mM, y fMAS en la concentración deseada. Con el objeto de determinar los valores de IC_{50} (la concentración necesaria para inhibir el 50 por ciento de la actividad enzimática), la PDF se incubaba previamente durante 10 minutos con diferentes concentraciones del inhibidor, y se inicia la reacción de desformilación mediante la adición de la mezcla de reacción que

157

contiene fMAS 4 mM. La velocidad de reacción inicial, y , se mide como la velocidad inicial de aumento de absorción a 340 nanómetros, utilizando un lector de placas SpectraMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La concentración inhibidora $[In]$ a la cual se inhibe el 50 por ciento de la enzima, IC_{50} , se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$y = y_0 / (1 + (In) / IC_{50})$$

en donde y_0 es la velocidad de reacción en ausencia de inhibidor. La resolución de esta ecuación para la IC_{50} en la $[In]$ cuando $y = y_0/2$, proporciona la IC_{50} . La IC_{50} se calcula basándose en un ajuste de regresión no lineal de mínimos cuadrados, utilizando un paquete de software comercial (Deltapoint, Inc., Chicago, IL.).

Utilizando este ensayo, se determina la IC_{50} de diferentes compuestos. La IC_{50} para diferentes compuestos se determina contra la enzima desformilasa que contiene níquel y zinc como el ión de metal. Los valores IC_{50} de los compuestos preferidos de la Fórmula (I) determinados para la desformilasa que contiene zinc, están en el intervalo de aproximadamente 0.001 μM a aproximadamente 0.2 μM . Los valores IC_{50} de los compuestos preferidos de la Fórmula (I) determinados para la desformilasa que contiene níquel, están en el intervalo de aproximadamente 0.005 μM a aproximadamente 3 μM .

Ejemplo 20: Ensayo para probar la actividad antimicrobiana.

Se determinan las concentraciones inhibidoras mínimas (MICs) utilizando el método de microdilución en placas en formato de 96 pozos. Los compuestos se suspenden en sulfóxido de dimetilo a 5 ó

158

10 miligramos/mililitro, y se almacenan a 4°C hasta que se utilicen. Se diluyen en Caldo de Mueller-Hinton (MHB), o en Caldo de Soya de Tripticasa (TSB), y se utilizan para la determinación de la concentración inhibidora mínima. El intervalo de concentraciones probadas es de 64 a 0.0625 microgramos/mililitro de concentración final, utilizando un sistema de dilución doble.

El inóculo se prepara a partir de las células cultivadas en Ágar de Soya de Tripticasa (TSA), y se incuba durante la noche a 35°C. Se utilizan de 5 a 10 colonias para inocular los caldos MHB ó TSB, y el cultivo se incuba durante la noche a 35°C. El cultivo nocturno se diluye a 1:10, se incuba durante 1 hora a 35°C, se diluye hasta el tamaño de inóculo apropiado, y se aplica a los pozos que contienen caldo y compuesto de prueba. Los tamaños de inóculo son de 2×10^4 unidades formadoras de colonias/mililitro.

Las placas se incuban a 35°C durante 48 horas, y se registran las concentraciones inhibidoras mínimas después de 18 horas de incubación para las bacterias. La concentración inhibidora mínima se define como la concentración más baja del compuesto que no produce un crecimiento visible después de la incubación.

La concentración inhibidora mínima para diferentes compuestos preferidos de la Fórmula (I) está en el intervalo de aproximadamente 0.25 microgramos/mililitro a aproximadamente 32 microgramos/mililitro contra *H. influenza* (cuatro cepas), de aproximadamente 0.001 microgramos/mililitro hasta más de 8 microgramos/mililitro contra *S. aureus* (cuatro cepas), de aproximadamente 0.016

159

microgramos/mililitro a aproximadamente 16 microgramos/mililitro contra *S. pneumoniae* (cuatro cepas), y de aproximadamente 0.008 microgramos/mililitro a aproximadamente 16 microgramos/mililitro contra *M. catarrhalis*. La enzima desformilasa se obtiene a partir de

5 *E. coli*.

Las siguientes son las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la Fórmula (I).

Ejemplo 21: Formulación de tabletas.

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente, y se

10 comprimen en tabletas con una sola marca:

	<u>Cantidad por Ingrediente</u>	<u>Tableta (mg)</u>
	Compuesto de esta invención	400
	Almidón de maíz	50
	Croscarmelosa de sodio	25
15	Lactosa	120
	Estearato de magnesio	5

Ejemplo 22: Formulación de Cápsulas.

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente, y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura:

	<u>Cantidad por Ingrediente</u>	<u>Cápsula (mg)</u>
	Compuesto de esta invención	200
	Lactosa, secada por pulverización	148
20	Estearato de magnesio	2

Ejemplo 23: Formulación de Suspensión.

25 Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una

260

suspensión para administración oral:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Compuesto de esta invención	1.0 g
	Ácido fumárico	0.5 g
5	Cloruro de sodio	2.0 g
	Metil-parabeno	0.15 g
	Propil-parabeno	0.05 g
	Azúcar granulado	25.0 g
	Sorbitol (solución al 70 por ciento)	13.00 g
10	Veegum (Vanderblit Co.)	1.0 g
	Saborizante	0.035 ml
	Colorantes	0.5 mg
	Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo 24: Formulación Inyectable.

15 Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Compuesto de esta invención	0.2-20 mg
	Solución reguladora de acetato de sodio, 0.4M	20 ml
20	HCl (1N) ó NaOH (1N)	c.s. hasta un pH adecuado.
	Agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

Ejemplo 25: Formulación de Supositorio.

25 Se prepara un supositorio de un peso total de 2.5 gramos, mediante la mezcla del compuesto de la invención con Witepsol® H-5

161

(triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Compuesto de la invención 500 mg

Witepsol® H-15

5 El resto

Ejemplo 26: (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido (2S,4R)-1-((R)-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-4-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico.

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el
10 Procedimiento General A, a partir del ácido 2-n-butil-3-[formil-N-benciloxi]-amino-propiónico A-7, y la [2-amino-5-fluoro-piridina] del ácido 4-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 27: (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido (2S,4R)-1-((R)-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-4-isopropil-
15 pirrolidin-2-carboxílico.

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-n-butil-3-[formil-N-benciloxi]-amino-propiónico A-7, y el [N-óxido de 2-amino-5-fluoro-piridina] del ácido 4-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico.

20 **Ejemplo 28:** Caracterización bioquímica y estructural de mutantes de peptidil-desformilasa G70V/D de *Streptococcus pneumoniae*.

La actividad de la peptidil-desformilasa es esencial para el crecimiento de *S. pneumoniae*. Los mutantes que se seleccionan
25 sobre NVP-LBM415 no se comprometen para el crecimiento *in vitro*, y

162

por consiguiente, no se esperaría que las mutaciones en *defB* que confieran resistencia a estos compuestos alteren dramáticamente la actividad enzimática. Para probar esta hipótesis, se determina la cinética de la actividad de la peptidil-desformilasa utilizando el sustrato de f-Met-Ala-Ser.

Tabla 1. Actividad enzimática de la peptidil-desformilasa de *Streptococcus pneumoniae* de tipo silvestre y mutante

PDF	Km (mM fMAS)
Tipo silvestre	1.3 ± 0.1
G70V	2.1 ± 0.2
G70D	3.0 ± 0.4

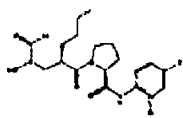
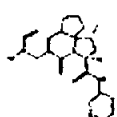
Los datos de la Tabla 1 apoyan la hipótesis de que los cambios seleccionados en las enzimas mutantes no alteran dramáticamente la actividad de la peptidil-desformilasa. Es evidente que las enzimas mutantes son capaces de soportar el crecimiento normal de *S. pneumoniae*, mientras que proporcionan un nivel de protección de ciertos inhibidores de PDF.

La prueba preliminar de la concentración inhibidora mínima utilizando los mutantes G70V/D de PDF sugirió que estos mutantes son menos sensibles a un subtipo de inhibidores de PDF relacionados que contienen un componente de N-óxido de P3 que a los compuestos altamente relacionados que carecen de este grupo.

163

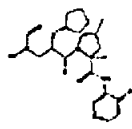
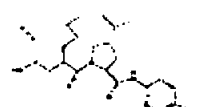
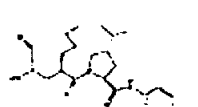
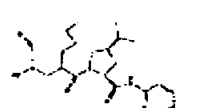
Para investigar adicionalmente, se determinan las IC₅₀s y las MICs de pares específicos de compuestos que difieren solamente en esta característica. La Tabla 2 muestra las estructuras y describe las IC₅₀s y las MICs promedio de tres pares de compuestos similares, más el compuesto de selección original NVP-LBM-415.

Tabla 2. Efecto del constituyente de N-óxido del anillo P3 sobre la inhibición de la actividad de peptidil-desformilasa de *Streptococcus pneumoniae* y el crecimiento en cultivo

Compuesto	PDF	CI ₅₀ Promedio (nM)	MIC Promedio (µg/ml)	Significado*
	Tipo Silvestre	0.31 ± 0.03	0.45 ± 0.07	
	G70V	1.35 ± 0.18	6.80 ± 1.38	
	G70D	1.28 ± 0.10	6.44 ± 1.55	
	Tipo Silvestre	0.25 ± 0.04	0.16 ± 0.10	
	G70V	0.50 ± 0.06	0.33 ± 0.08	
	G70D	0.34 ± 0.03	0.25 ± 0.00	

164

5

Compuesto	PDF	CI ₅₀ Promedio (nM)	MIC Promedio (µg/ml)	Significado*
	Tipo Silvestre	0.37 ± 0.02	0.29 ± 0.11	
	G70V	2.05 ± 0.34	2.67 ± 0.67	.00144
	G70D	0.91 ± 0.11	1.00 ± 0.00	.03409
	Tipo Silvestre	0.27 ± 0.03	0.71 ± 0.10	
	G70V	0.70 ± 0.19	1.43 ± 0.43	
	G70D	0.25 ± 0.05	1.07 ± 0.50	
	Tipo Silvestre	0.31 ± 0.03	0.64 ± 0.09	
	G70V	1.56 ± 0.32	6.30 ± 1.71	.08742
	G70D	1.19 ± 0.14	5.14 ± 1.06	.00185
	Tipo Silvestre	0.31 ± 0.04	1.43 ± 0.20	
	G70V	1.01 ± 0.27	2.86 ± 0.40	
	G70D	0.46 ± 0.10	1.57 ± 0.47	

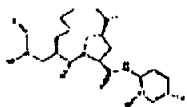
10

15

20

25

165

Compuesto	PDF	CI ₅₀ Promedio (nM)	MIC Promedio (µg/ml)	Significado*
5 	Tipo Silvestre	0.23 ± 0.04	1.42 ± 0.20	
	G70V	1.78 ± 0.27	10.29 ± 2.11	.05622
	G70D	1.38 ± 0.13	10.29 ± 2.11	.00133

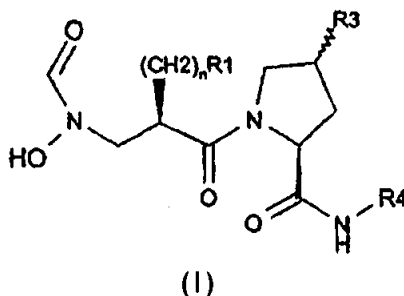
*El significado de la IC₅₀ incrementada del miembro que contiene N-óxido del par de compuestos contra las enzimas mutantes (G70V/D) se expresa como la evidencia de que el cambio es aleatorio, a un intervalo de confianza del 95 por ciento.

Se llevan a cabo análisis estadísticos que se diseñan para remover la variabilidad en la inhibición de la enzima que se deriva de aspectos de cada compuesto diferente del sustituyente de N-óxido de P3 para cada par de inhibidores. En todos los casos, el incremento en la IC₅₀ promedio para el componente que contiene N-óxido de cada par es estadísticamente significativo, y se correlaciona con una concentración inhibidora mínima (MIC) incrementada para ese agente.

166

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo,
10 heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R_3 es hidrógeno, halógeno, o alcoxilo; y

R_4 es arilo o heteroarilo; o

n es de 0 a 3, y

en el entendido de que R_1 es cicloalquilo, y/o R_4 es un
15 anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente
sustituido que tiene 2, 3, ó 4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo,
en donde uno o más de los heteroátomos de nitrógeno del anillo
están opcionalmente oxidados, o

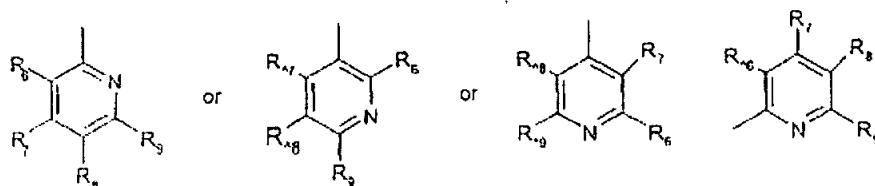
una sal del mismo o un pro-fármaco del mismo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R_3 es isopropilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R_1 es cicloalquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
25 donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (II):

169



(II)

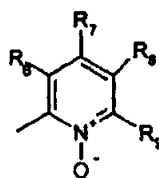
5

en donde cada uno de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, halógeno, hidroxilo, o alcoxilo,

o una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

10

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (II-1):

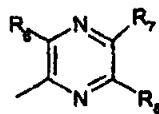


(II.1)

15

y en donde R_6 , R_7 , y R_9 son hidrógeno, y R_8 flúor, una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (II.2):



(II.2)

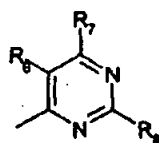
20

y en donde R_6 , R_7 , y R_8 son hidrógeno, una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

25

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (II.3):

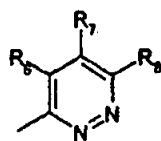
100



(II.3)

5 y en donde R_6 , R_7 , y R_8 son hidrógeno,
una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

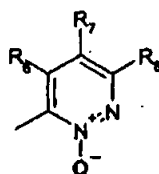
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (II.4):



(II.4)

y en donde R_6 , R_7 , y R_8 son hidrógeno,
una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (II.5):



(II.5)

20 en donde R_6 , R_7 , y R_8 son hidrógeno,
una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R_1 se selecciona a partir de ciclohexilo, ciclopentilo,
25 ciclobutilo, o ciclopropilo.

169

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es un butilo normal.

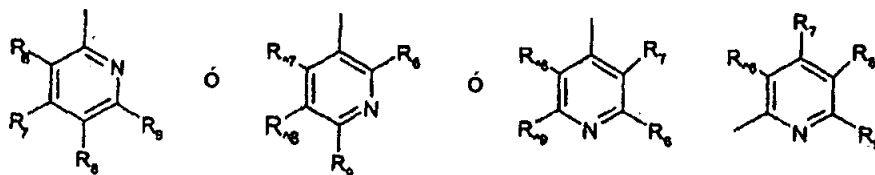
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_4 se selecciona a partir de 2-amino, N-óxido de 5-fluoropiridina, 2-pirazina, 3-piridazina, 3-pirimidina, 4-pirimidina, N-óxido de 3-piridazina, o 2-amino, 5-fluoropiridina.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R_4 se selecciona a partir de 2-amino, N-óxido de 5-fluoropiridina, 2-pirazina, 3-piridazina, 3-pirimidina, 4-pirimidina, N-óxido de 3-piridazina, o 2-amino, 5-fluoropiridina.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_3 es isopropilo.

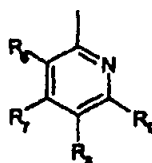
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R_3 es isopropilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (III):



20

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es un heteroarilo de la Fórmula (III.1):



25

170

en donde R_6 , R_7 , y R_9 son hidrógeno, y R_8 es flúor,
una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo.

5

10

15

20

25

191

RESUMEN

Se dan a conocer novedosos compuestos de N-formil-
hidroxilamina y sus derivados. Estos compuestos de N-formil-
5 hidroxilamina inhiben la peptidil-desformilasa (PDF), una enzima
presente en los procariotes. Los compuestos son útiles como
antimicrobianos y antibióticos. Los compuestos de la invención
exhiben una inhibición selectiva de la peptidil-desformilasa contra
otras metaloproteinasas, tales como MMPs. También se dan a
10 conocer métodos de preparación y uso de los compuestos.

* * * * *

15

20

25

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

172

TCP NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO (Regla 92bis.1 del TCP e Instrucciones Administrativas, Sección 422)		De la OFICINA INTERNACIONAL. Para: HANLEY, Elizabeth, A. Lahive & Cockfield, LLP One Post Office Square Boston, MA 02109-2127 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.	
Fecha de envío por correo (día/mes/año): 15 de febrero de 2008 (15.02.2008)			
Referencia de expediente del solicitante o agente: NV2-045PC		NOTIFICACION IMPORTANTE	
Solicitud Internacional No. PCT/US2007/063167		Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 02 de marzo de 2007 (02.03.2007)	
1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro con respecto a: ☐ el solicitante. ☐ el inventor. ☒ el agente. ☐ el representante general.			
Nombre y Dirección: BAUTISTA, Regina, S. Novartis Propiedad Intelectual Corporativa One Health Plaza East Hanover, Nueva Jersey 07936 Estados Unidos de América.		País de Nacionalidad:	
		País de Residencia:	
		Teléfono No. 617-871-3356	
		Facsimil No. 41 61 3227532	
		Teleimpresor No.	
2. La Oficina Internacional notifica mediante la presente que se ha registrado el siguiente cambio con respecto a: ☒ la persona. ☐ el nombre. ☐ la dirección. ☐ la nacionalidad. ☐ la residencia.			
Nombre y Dirección: HANLEY, Elizabeth, A. Lahive & Cockfield, LLP One Post Office Square Boston, MA 02109-2127 Estados Unidos de América.		País de Nacionalidad:	
		País de Residencia:	
		Teléfono No. 617-227-7400	
		Facsimil No. 617 742-4214	
		Teleimpresor No.	
3. Otras observaciones, si son necesarias: Por favor también observe la referencia del expediente del nuevo agente.			
4. Se ha enviado una copia de esta notificación a: ☒ la Oficina receptora. ☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional. ☐ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. ☒ las Oficinas designadas concernidas. ☐ las Oficinas elegidas concernidas. ☐ otra:			
La Oficina Internacional de OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza Facsimil No. +41 22 338 87 40		Funcionario autorizado Martin Jean-Luc e-mail: pt01.pct@wipo.int Teléfono No. +41 22 338 74 01	

173

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.
Lahive & Cockfield, LLP
One Post Office Square
Boston, MA 02109-2127
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 15 February 2008 (15.02.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference NV2-045PC	
International application No. PCT/US2007/063167	International filing date (day/month/year) 02 March 2007 (02.03.2007)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative		
Name and Address BAUTISTA, Regina, S. Novartis Corporate Intellectual Property One Health Plaza East Hanover, New Jersey 07936 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 617-871-3356	
	Facsimile No. 41 61 3227532	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address HANLEY, Elizabeth, A. Lahive & Cockfield, LLP One Post Office Square Boston, MA 02109-2127 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 617-227-7400	
	Facsimile No. 617 742-4214	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: Please also note the new agent's file reference.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Martin Jean-Luc e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	---

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DJ2QMVMY0

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 September 2007 (20.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/106670 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/063167

(22) International Filing Date: 2 March 2007 (02.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60779.377 3 March 2006 (03.03.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056_Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEE, Kwangho
[KR/US]; 3 Watson Road, Lexington, Massachusetts
02421 (US). LEEDS, Jennifer [US/US]; 6 Gorham Street,
Arlington, Massachusetts 02474 (US).

(74) Agent: BAUTISTA, Regina, S.; Novartis, Corporate In-
tellectual Property, One Health Plaza, East Hanover, New
Jersey 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
24 January 2008

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: N-FORMYL HYDROXYLAMINE COMPOUNDS

(57) Abstract: Novel N-formyl hydroxylamine compounds and their derivatives are disclosed. These N-formyl hydroxylamine compounds inhibit peptidyl deformylase (PDF), an enzyme present in prokaryotes. The compounds are useful as antimicrobials and antibiotics. The compounds of the invention display selective inhibition of peptidyl deformylase versus other metalloproteinases such as MMPs. Methods of preparation and use of the compounds are also disclosed.

WO 2007/106670 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/063167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D403/12

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/102790 A (VERICOR INC [US]; NOVARTIS AG [CH]; PATEL DINESH V [US]; YUAN ZHENGYU) 27 December 2002 (2002-12-27) cited in the application	1, 4, 5, 16, 17
Y	claims 1-6; examples 1-11, 13-17, 21-46 -----	1-17
X	WO 2004/076053 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; PRASHAD MAHAVIR [US]; KIM) 10 September 2004 (2004-09-10)	1, 4, 5, 16, 17
Y	page 4, formula (IX) and text below the formula; page 7, line 15 to page 8, last line -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2007

Date of mailing of the international search report

30/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/063167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02102790	A	27-12-2002	AT 323081 T 15-04-2006
			BR 0210377 A 10-08-2004
			CA 2448526 A1 27-12-2002
			CN 1511152 A 07-07-2004
			CZ 20033388 A3 17-03-2004
			DE 60210612 T2 21-09-2006
			DK 1401828 T3 31-07-2006
			EP 1401828 A1 31-03-2004
			ES 2262824 T3 01-12-2006
			HK 1064370 A1 20-10-2006
			HU 0400208 A2 28-06-2004
			JP 2005502606 T 27-01-2005
			KR 20060014083 A 14-02-2006
			MX PA03011628 A 07-03-2005
			NZ 529489 A 28-10-2005
			PL 364476 A1 13-12-2004
			PT 1401828 T 31-08-2006
			SK 15242003 A3 07-07-2004
WO 2004076053	A	10-09-2004	AU 2004216178 A1 10-09-2004
			BR PI0407448 A 31-01-2006
			CA 2516465 A1 10-09-2004
			EP 1599440 A2 30-11-2005
			JP 2006519786 T 31-08-2006
			MX PA05008842 A 05-10-2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-092595- -00000-0000

Fecha: 2008-09-03 16:44:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica del esquema trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha SEP-03-08

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 178

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 92595
	Solicitud internacional	PCT/US2007/063167
	Fecha inicio fase nacional	03/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6926
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

24 OCT. 2008

ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall